

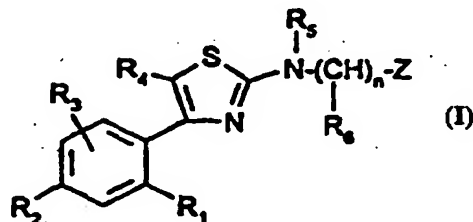
PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br>C07D 277/42, 417/12   |  | A1  | (11) Numéro de publication internationale: WO 97/00868             |
|  |  |   | (43) Date de publication internationale: 9 janvier 1997 (09.01.97) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00941<br>(22) Date de dépôt international: 18 juin 1996 (18.06.96)<br>(30) Données relatives à la priorité:<br>95/07437 21 juin 1995 (21.06.95) FR<br>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).<br>(72) Inventeurs; et<br>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GULLY, Danielle [FR/FR]; 82, route de Roquettes, Saubens, F-31600 Muret (FR). ROGER, Pierre [FR/FR]; 6, rue Paul-Valéry, F-78423 Montigny-le-Bretonneux (FR). WERMUTH, Camille, Georges [FR/FR]; 3, rue de la Côte d'Azur, F-67100 Strasbourg (FR).<br>(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).  |  | (81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br>Publiée<br>Avec rapport de recherche internationale. |  |
| (54) Title: 4-PHENYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES<br>(54) Titre: DERIVES DE 4-PHENYLAMINOTHIAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT<br>(57) Abstract<br><p>Aminothiazole derivatives of formula (I), wherein each of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is independently a halogen atom; a C<sub>1-5</sub> hydroxyalkyl radical; C<sub>1-5</sub> alkyl; C<sub>7-10</sub> aralkyl; C<sub>1-5</sub> alkoxy; trifluoromethyl; nitro; nitrile; a group -SR where R is hydrogen, a C<sub>1-5</sub> alkyl radical or a C<sub>7-10</sub> aralkyl radical; a group -S-CO-R where R is a C<sub>1-5</sub> alkyl radical or aralkyl in which the aryl portion is C<sub>6-8</sub> and the alkyl portion is C<sub>1-4</sub>; a group -COOR' where R' is hydrogen or C<sub>1-5</sub> alkyl; a group -CONR'R'' where R' and R'' are as defined above for R'; a group -NR'R'' where R' and R'' are as previously defined for R'; a group -CONRaRb or -NRaRb, where Ra and Rb, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 5- to 7-membered heterocyclic ring; or a group -NHCO-NR'R'', where R' and R'' are as defined above for R'; R<sub>3</sub> is hydrogen or as defined above for R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub>; R<sub>4</sub> is a hydrogen atom; C<sub>1-5</sub> alkyl; halogen; a hydroxymethyl group; or a formyl group; R<sub>5</sub> is C<sub>1-5</sub> alkyl; a C<sub>3-7</sub> cycloalkyl group; a cycloalkylalkyl group in which the cycloalkyl portion is C<sub>3-7</sub> and the alkyl portion is C<sub>1-5</sub>; or C<sub>5-6</sub> alkenyl; n is 0 or 1; R<sub>6</sub> is C<sub>1-5</sub> alkyl; alkoxyalkyl in which the alkyl portions are C<sub>1-5</sub>; C<sub>3-7</sub> cycloalkyl; a cycloalkylalkyl group in which the cycloalkyl portion is C<sub>3-7</sub> and the alkyl portion is C<sub>1-5</sub>; a cycloalkyloxyalkyl radical in which the cycloalkyl is C<sub>3-7</sub> and the alkyl is C<sub>1-4</sub>; a hydroxyalkyloxyalkyl radical in which the alkyls are C<sub>2-10</sub>; or an alkoxyalkyloxyalkyl radical in which the alkyls are C<sub>3-12</sub>; and Z is an optionally substituted bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic group; and stereoisomers and/or addition salts thereof.</p> |  |   |  |



(57) Abrégé

L'invention concerne des dérivés d'aminothiazole de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène; un radical hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un aralkyle en C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>; un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un trifluorométhyle; un nitro; un nitrile; un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou un radical aralkyle en C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>; un groupe S-CO-R dans lequel R représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ou aralkyle dans lequel la partie aryle est en C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> et la partie alkyle est en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; un groupe -COOR' dans lequel R' représente l'hydrogène ou un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un groupe -CONR'R" avec R' et R" tels que définis ci-dessus pour R'; un groupe -NR'R" avec R' et R" tels que définis précédemment pour R'; un groupe -CONRaRb ou -NRaRb dans lesquels Ra et Rb constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons; ou un groupe -NHCO-NR'R" avec R' et R" tels que définis ci-dessus pour R'; R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>; R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène; un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un halogène; un groupe hydroxyméthyle; ou un groupe formyle; R<sub>5</sub> représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un groupe cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> et la partie alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; ou un alcényle de 5 à 6 atomes de carbone; n représente zéro ou un; R<sub>6</sub> représente un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un alcoxyalkyle dans lequel les parties alkyles sont en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> et la partie alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; un radical cycloalkyloxyalkyle dans lequel le cycloalkyle est en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> et la partie alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; un radical hydroxyalkyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; ou un radical alcoxyalkyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique bi- ou tricyclique éventuellement substitué; ses stéréoisomères et/ou ses sels d'addition.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Arménie                   | GB | Royaume-Uni                                | MW | Malawi                |
| AT | Autriche                  | GE | Géorgie                                    | MX | Mexique               |
| AU | Australie                 | GN | Guinée                                     | NE | Niger                 |
| BB | Barbade                   | GR | Grèce                                      | NL | Pays-Bas              |
| BE | Belgique                  | HU | Hongrie                                    | NO | Norvège               |
| BF | Burkina Faso              | IE | Irlande                                    | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BG | Bulgarie                  | IT | Italie                                     | PL | Pologne               |
| BJ | Bénin                     | JP | Japon                                      | PT | Portugal              |
| BR | Brésil                    | KE | Kenya                                      | RO | Roumanie              |
| BY | Bélarus                   | KG | Kirghizistan                               | RU | Fédération de Russie  |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique de Corée | SD | Soudan                |
| CF | République centrafricaine | KR | République de Corée                        | SE | Suède                 |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                 | SG | Singapour             |
| CH | Suisse                    | LI | Liechtenstein                              | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                  | SK | Slovaquie             |
| CM | Cameroun                  | LR | Libéria                                    | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LT | Lituanie                                   | SZ | Swaziland             |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                 | TD | Tchad                 |
| CZ | République tchèque        | LV | Lettonie                                   | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco                                     | TJ | Tadjikistan           |
| DK | Danemark                  | MD | République de Moldova                      | TT | Trinité-et-Tobago     |
| EE | Estonie                   | MG | Madagascar                                 | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali                                       | UG | Ouganda               |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                   | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FR | France                    | MR | Mauritanie                                 | UZ | Ouzbékistan           |
| GA | Gabon                     |    |  | VN | Viet Nam              |

DERIVES DE 4-PHENYLAMINOTHIAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION  
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés amino ramifiés du thiazole et un procédé pour leur préparation. Ces nouveaux dérivés sont en général pourvus d'activité antagoniste du CRF (corticotropin releasing factor) et peuvent donc constituer des principes actifs de compositions pharmaceutiques.

Le facteur de libération de l'hormone corticotrope (CRF) est un peptide dont la séquence de 41 acides aminés, a été caractérisée par VALE W. et al. en 1981 (Science, 1981, 213, 1394-1397). Le CRF est le principal facteur endogène impliqué dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (libération de l'hormone adrénocorticotrope : ACTH) et ses pathologies, ainsi que dans les syndromes dépressifs qui en découlent. Le CRF provoque également la sécrétion de  $\beta$ -endorphine, de  $\beta$ -lipotropine et de corticostérone.

Le CRF est donc le régulateur physiologique de la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et plus généralement des peptides dérivés de la proopiomélanocortine (POMC). Bien que localisé dans l'hypothalamus, le CRF est également largement distribué dans le système nerveux central (zone limbique) dans lequel il joue le rôle de neurotransmetteur et/ou de neuromodulateur, indépendamment de ses effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

De nombreuses expérimentations animales ont montré que l'administration centrale de CRF provoque des effets anxiogènes variés tels que la modification du comportement en général : par exemple néophobie, réduction de la réceptivité sexuelle, diminution de la consommation alimentaire et du sommeil lent chez le rat. L'injection intracérébroventriculaire de CRF augmente également l'excitation des neurones noradrénergiques du locus coeruleus qui est souvent associée chez l'animal, à un état d'anxiété. Chez le rat, l'administration centrale ou périphérique de CRF induit des modifications de la vidange gastrique, du transit intestinal, de l'excrétion fécale, de la sécrétion acide, ainsi que des effets tensionnels. L'implication spécifique du CRF dans ces effets, a été mise en évidence par l'utilisation d'un antagoniste peptidique, l'alpha-hélicale CRF(9-41) (ah-CRF) ou d'anticorps spécifiques (Rivier J. et al., Science, 1984, 224, 889-891) ; ce qui permet de confirmer le rôle de ce peptide dans l'installation de troubles endocriniens et comportementaux liés au stress.

En effet, ces expériences révèlent que le CRF joue un rôle important chez l'homme dans l'intégration des réponses complexes observées lors d'un stress physiologique, psychologique ou immunologique tant sur le plan neuroendocrinien, viscéral que comportemental (Morley J.E. et al, *Endocrine Review*, 1987, 8, 3, 256-287 ; Smith M.A. et al., *Horm. Res.*, 1989, 31, 66-71). En outre, des données cliniques militent en faveur de l'implication effective du CRF dans les nombreux désordres découlant d'un état de stress (Gulley L.R. et al., *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, 1, (suppl.), 16-19) tels que:

- l'existence du test au CRF (administration i.v.) chez l'homme a permis de démontrer la modification de la réponse en ACTH chez les patients dépressifs (Breier A. et al., *Am. J. Psychiatry*, 1987, 144, 1419-1425).

- la découverte d'une hypersécrétion de CRF endogène dans certaines pathologies, par exemple un taux de CRF élevé dans le liquide céphalorachidien chez les patients non médiqués, déprimés ou atteints de démence type maladie d'Alzheimer (Nemeroff C.B., et al., *Science*, 1984, 226, 4680, 1342-1343 ; *Regul. Pept.*, 1989, 25, 123-130), ou une densité de récepteurs au CRF diminuée dans le cortex de victimes de suicide (Nemeroff C.B. et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 1988, 45, 577-579).

- le dysfonctionnement des neurones CRF-dépendants est même suggéré dans les pathologies sévères que sont les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, la chorée de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique (De Souza, E.B., *Hospital Practice*, 1988, 23, 59).

— L'administration centrale de CRF dans de nombreuses espèces animales, produit des effets comportementaux semblables à ceux obtenus chez l'homme dans les situations de stress. Lorsqu'ils sont répétés dans le temps, ces effets peuvent entraîner des pathologies diverses telles que : fatigue, hypertension, troubles cardiaques, modification de la vidange gastrique, de l'excrétion fécale (colite, colon irritable), modification de la sécrétion acide, hyperglycémie, croissance retardée, anorexie, néophobie, troubles de la reproduction, immunosuppression (processus inflammatoires, infections multiples et cancers) et désordres neuropsychiatriques variés (dépression, anorexie nerveuse et anxiété).

L'injection par voie intracérébroventriculaire de l'antagoniste peptidique de référence, l'ah-CRF prévient les effets obtenus soit par l'administration de CRF exogène, soit par l'utilisation d'agents stressants (éther, contrainte, bruit, choc électrique, sevrage éthanolique, chirurgie) capables par eux-mêmes

d'induire une augmentation du taux de CRF endogène. Ces résultats sont confirmés par l'étude de nombreuses molécules antagonistes structuralement apparentées au CRF et qui possèdent une durée d'action prolongée par rapport à l'ah-CRF (Rivier J. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2851-2859 ; Menzaghi F. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 2, 564-572 ; Hernandez J.F. et al., J. Med. Chem., 1993, 36 2860-2867). En outre, des études préliminaires ont montré que des antidépresseurs tricycliques pouvaient moduler le taux de CRF ainsi que le nombre de récepteurs au CRF dans le cerveau (Grigoriadis D.E. et al., Neuropsychopharmacology, 1989, 2, 53-60). De même des anxiolytiques benzodiazépiniques sont capables d'inverser l'effet du CRF (Britton K.T. et al., Psychopharmacology, 1988, 94, 306), sans que le mécanisme d'action de ces substances soit totalement élucidé. Ces résultats confortent si nécessaire le besoin grandissant de molécules antagonistes non-peptidiques des récepteurs du CRF.

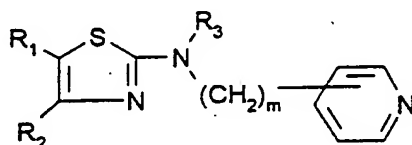
Il est important de signaler également, trois conséquences possibles des états de stress chronique que sont l'immunodépression, les troubles de la fertilité, ainsi que l'installation du diabète.

Un grand nombre de dérivés du 2-aminothiazole est déjà connu. La demande de brevet EP 462 264 décrit des dérivés du 2-aminothiazole, dont l'amine tertiaire en position 2, comporte deux substituants ayant chacun au moins un hétéroatome dont un dérivé d'amine. Ces composés sont des antagonistes du PAF-acéther et trouvent leurs applications dans le traitement de l'asthme, de certains états allergiques ou inflammatoires, de maladies cardiovasculaires, de l'hypertension et de diverses pathologies rénales ou encore comme agents contraceptifs. La demande GB 2 022 285 décrit des composés possédant une activité régulatrice de la réponse immunitaire et ayant des propriétés anti-inflammatoires. Il s'agit de dérivés du thiazole substitués en position 2 par des groupes amines secondaires.

Certains dérivés hétérocycliques de 2-acylaminothiazole ont été décrits dans la demande de brevet EP 432 040. Ces composés sont des antagonistes de la cholécystokinine et de la gastrine. Des dérivés du 2-amino-4,5-diphénylthiazole ayant des propriétés antiinflammatoires sont aussi connus (demande de brevet JP-01 75 475). On connaît aussi des dérivés du 2-amino-4-(4-hydroxyphényl)thiazole utiles comme intermédiaires de synthèse pour la préparation des dérivés du 2,2-diarylchroménothiazole (demande de brevet EP 205 069). Des dérivés du 2-(N-méthyl-N-

benzylamino)thiazole sont aussi décrits dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1984, 2, 147-153 et dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1983, 2, 341-347.

La demande de brevet EP 283 390, décrit parmi d'autres dérivés du thiazole, des dérivés du 2-(N-alkyl-N-pyridylalkylamino)thiazole de formule :



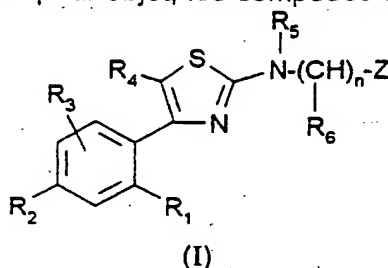
Ces dérivés, dont l'amine en position 2 est substituée par un radical pyridylalkyle non ramifié, possèdent notamment une activité stimulante de la transmission cholinergique centrale. Ils peuvent donc être utilisés comme agonistes des récepteurs muscariniques et trouvent leurs applications dans le traitement des troubles de la mémoire et des démences séniles.

Des dérivés du 2-aminothiazole dont l'amine en position 2 est une amine tertiaire ayant un substituant alkyle ou aralkyle ramifié ont été décrits dans EP 576 350 comme possédant une affinité pour les récepteurs du CRF.

Le brevet US 5,063,245 a décrit un antagoniste du CRF possédant une puissance micromolaire *in vitro*. Depuis de nombreuses demandes de brevets concernant des molécules non-peptidiques ont été publiées, par exemple les demandes WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676, WO 94/13677, WO 94/10333, WO 95/00640, WO 95/10506, WO 95/13372, WO 95/33727, WO 95/33750, WO 95/ 34563 ou EP 691 128.

Il a maintenant été trouvé que certains dérivés amino ramifiés du thiazole, objet de la présente invention, présentent une excellente affinité vis à vis des récepteurs spécifiques du CRF. De plus, compte tenu de leur structure, ces molécules possèdent une bonne dispersibilité et/ou solubilité dans des solvants ou solutions couramment utilisés en thérapeutique qui leur confère une activité pharmacologique améliorée et permettent aussi la préparation aisée de formes galéniques orales et parentérales.

La présente invention a pour objet, les composés de formule :



dans laquelle

- $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un radical hydroxyalkyle en  $C_1-C_5$  ; un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un aralkyle en  $C_7-C_{10}$  ; un alcoxy en  $C_1-C_5$  ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un nitrile ; un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_5$  ou un radical aralkyle en  $C_7-C_{10}$  ; un groupe S-CO-R dans lequel R représente un radical alkyle en  $C_1-C_5$  ou aralkyle dans lequel la partie aryle est en  $C_6-C_8$  et la partie alkyle est en  $C_1-C_4$  ; un groupe -COOR' dans lequel R' représente l'hydrogène ou un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un groupe -CONR'R'' avec R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R' ; un groupe -NR'R'' avec R' et R'' tels que définis précédemment pour R' ; un groupe -CONRaRb ou -NRaRb dans lesquels Ra et Rb constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; ou un groupe -NHCO-NR'R'' avec R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R' ;
- $R_3$  représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour  $R_1$  et  $R_2$  ;
- $R_4$  représente un atome d'hydrogène ; un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un halogène ; un groupe hydroxyméthyle ; ou un groupe formyle ;
- $R_5$  représente un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un groupe cycloalkyle en  $C_3-C_7$  ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel le cycloalkyle est en  $C_3-C_7$  et l'alkyle en  $C_1-C_5$  ; ou un alcényle de 5 à 6 atomes de carbone ;
- n représente zéro ou un ;
- $R_6$  représente un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un alcoxyalkyle dans lequel les alkyles sont en  $C_1-C_5$  ; un cycloalkyle en  $C_3-C_7$  ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel le cycloalkyle est en  $C_3-C_7$  et l'alkyle en  $C_1-C_5$  ; un radical cycloalkyloxyalkyle dans lequel le cycloalkyle est en  $C_3-C_7$  et l'alkyle est en  $C_1-C_4$  ; un radical hydroxyalkyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en  $C_2-C_{10}$  ; ou un radical alcoxyalkyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en  $C_3-C_{12}$  ;
- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique bi- ou tricyclique

éventuellement substitué ; leur stéréoisomères et/ou leurs sels d'addition.

Par groupe aromatique ou hétéroaromatique bi- ou tricyclique on entend particulièrement un groupe aryle bi- ou tricyclique en C<sub>10</sub>-C<sub>14</sub> ou hétéroaryle bi- ou tricyclique en C<sub>5</sub>-C<sub>13</sub> comprenant 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi N, S et O; lesdits groupes étant préférentiellement choisis parmi naphthalène, quinoléine, isoquinoléine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, phtalazine, 1,5-naphtyridine, 1,7-naphtyridine, indole, isoindole, benzothiophène, benzofurane, benzimidazole, indane, indazole, quinolizine, pyridopyrimidine, pyrolopyrimidine, pyrazolopyrimidine ; lesdits groupes pouvant éventuellement être substitués.

Les substituants du groupe Z sont préférentiellement choisis parmi halogène, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, trifluorométhyle, nitro, -NRdRe avec Rd et Re représentant indépendamment l'hydrogène ou un alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxycarbonylalkyle, carboxyalkyle, morpholinocarbonylalkyle, alkyl-carbonylalkyle, dialkylaminocarbonylalkyle ou alcoxy-alcoxy dans lesquels les alkyles sont en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Dans la présente description les groupes alkyles ou les groupes alcoxy sont linéaires ou ramifiés.

Des composés avantageux selon l'invention sont ceux dans lesquels Z représente un groupe naphtyle ou un groupe hétéroaromatique choisi parmi quinolyle, isoquinolyle, quinazolyle, quinoxalyle, indolyle, indazolyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n et R<sub>6</sub> étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

On préfère ceux dans lesquels R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle, n est 0 et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Z sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

Particulièrement préférés sont les composés dans lesquels R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle, n est 1, R<sub>6</sub> représente un cyclopropyle et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Z sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

Particulièrement préférés également sont les composés dans lesquels R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle, n est 1, R<sub>6</sub> représente un radical méthoxyméthyle et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Z sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

Plus particulièrement préférés sont les composés (I) dans lesquels R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle,



R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représente un halogène, un alkyle ou un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ; n, R<sub>6</sub> et Z étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

Plus particulièrement préférés également sont les composés :

- 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(méthoxyméthyl)-1-(napht-2-yl)méthyl)-N-propylamino]thiazole (exemple 3),
- oxalate de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 4),
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthylisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 5),
- 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-méthoxycarbonylméthylindol-5-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 9),
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 27),
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-chloroisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 29),
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 31),
- 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-méthoxynapht-2-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 34),
- oxalate de 4-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 37),
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-éthoxynapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 40),
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,3-diméthylnapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 44),
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-bromo-2-méthoxynapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 45),
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-diméthylnapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole (exemple 46),
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(méthoxyméthyl)-1-(napht-2-yl)méthyl)-N-propylamino]thiazole (exemple 53),
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(cyclopropyl)-1-(napht-2-yl)méthyl)-N-propylamino]thiazole (exemple 61), un de leurs stéréoisomères et/ou éventuellement un de leurs sels.

Les composés de l'invention sous forme libre présentent généralement des propriétés basiques. Toutefois suivant la nature des substituants certains peuvent présenter des propriétés acides.

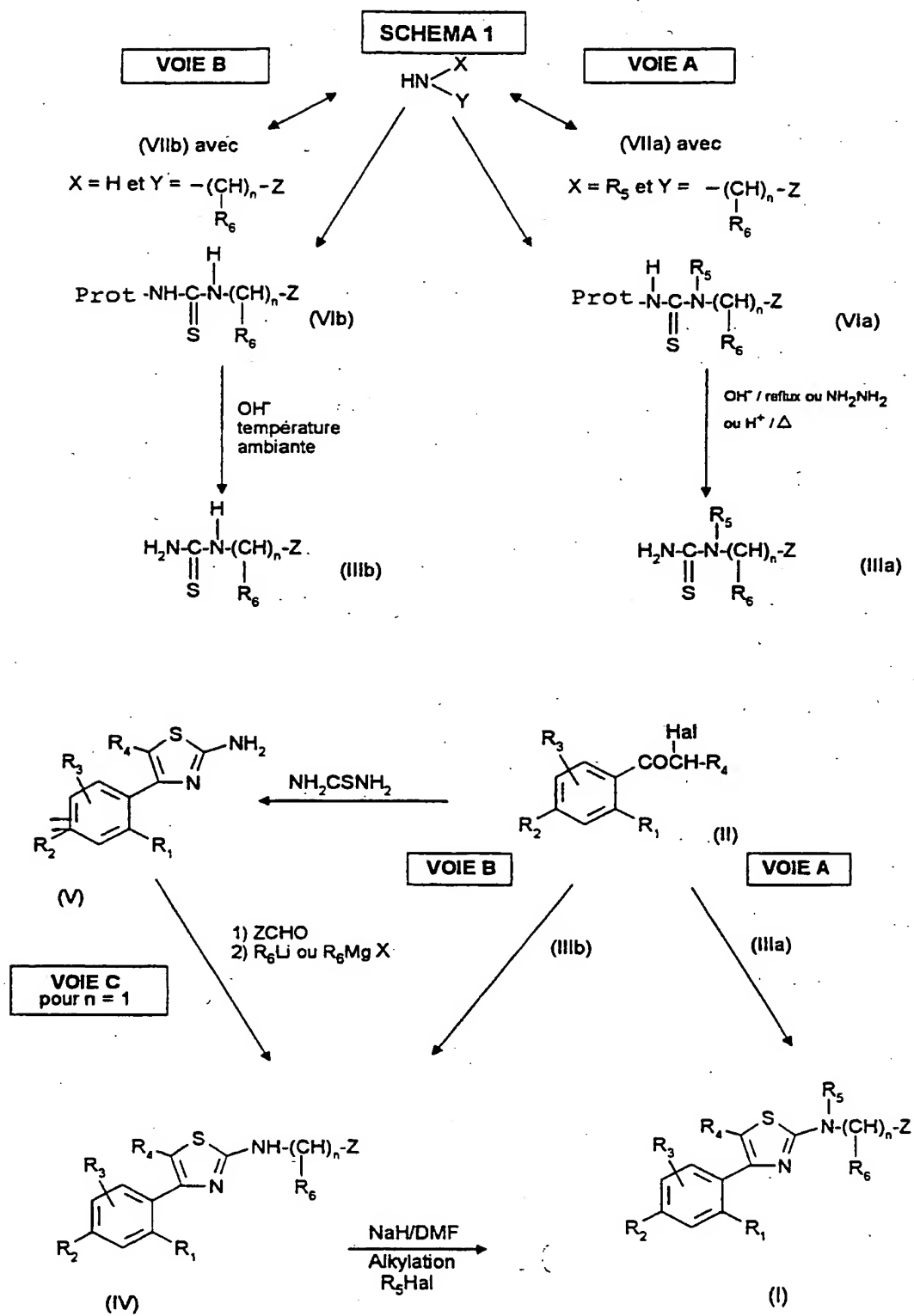
Les sels des composés de formule (I) avec des acides ou des bases (lorsque cela est possible) pharmaceutiquement acceptables sont les sels préférés, mais ceux qui peuvent permettre d'isoler les composés de formule (I) notamment de les purifier ou d'obtenir des isomères purs, sont aussi objet de l'invention.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables pour la préparation des sels d'addition aux composés de formule (I), on peut citer les acides chlorhydrique, phosphorique, fumarique, citrique, oxalique, sulfurique, ascorbique, tartrique, maléique, mandélique, méthanesulfonique, lactobionique, gluconique, glucarique, succinyle sulfonique, hydroxypropane sulfonique, etc.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables pour la préparation des sels d'addition aux composés de formule (I) lorsque ceux-ci ont des propriétés acides, on peut citer l'hydroxyde de sodium, de potassium, d'ammonium etc.

Les composés selon l'invention ainsi que les intermédiaires sont préparés selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art, en particulier selon EP 576 350.

— Le schéma réactionnel suivant illustre le procédé de préparation utilisé pour la synthèse des composés (I).

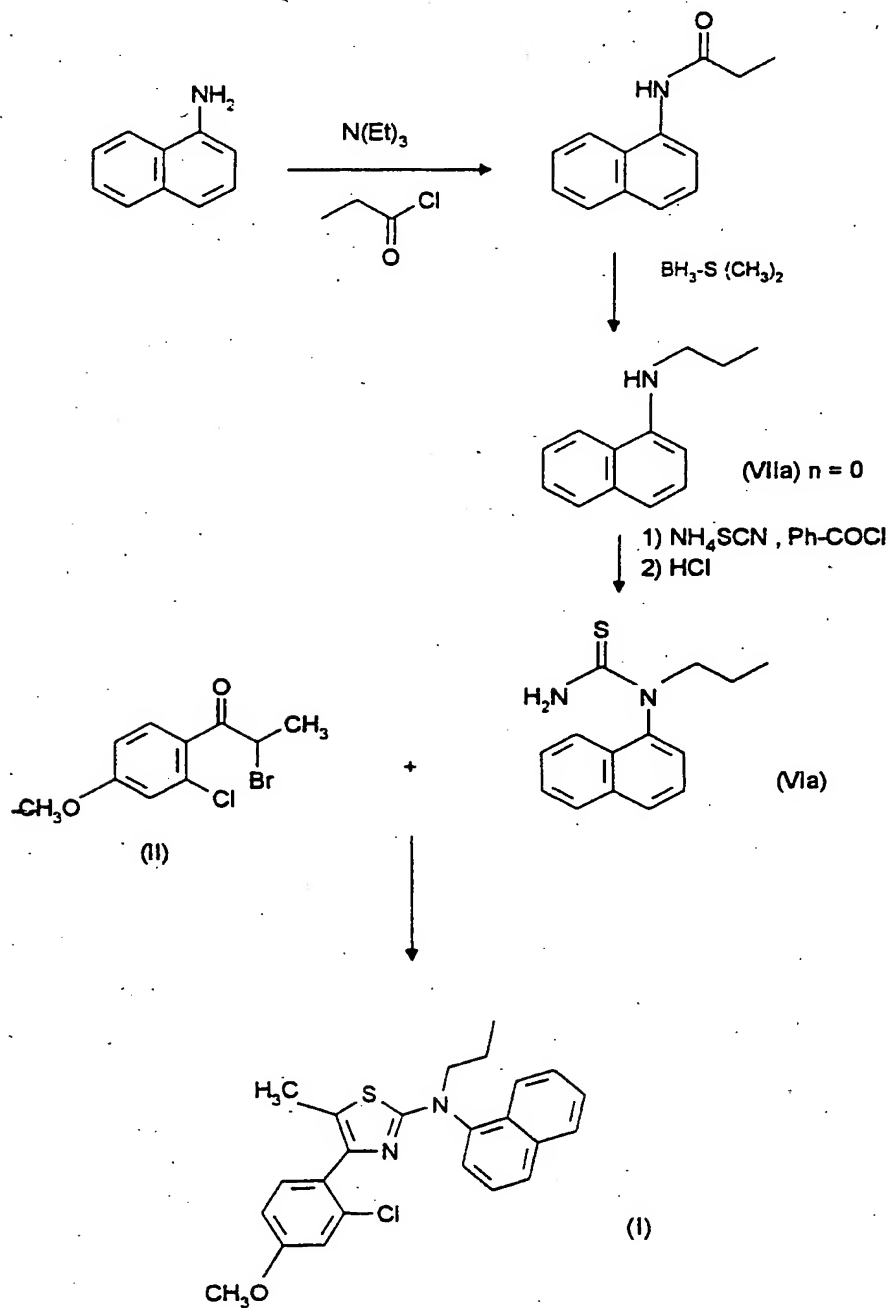


A titre d'exemples, les schémas réactionnels 2, 3 et 4 illustrent la synthèse de composés particuliers de formule (I) via les voies A, B et C.

La synthèse des intermédiaires est décrite en détail dans les PREPARATIONS ; celle des composés (I) selon l'invention est décrite dans les EXEMPLES ainsi que dans les TABLEAUX ci-après.

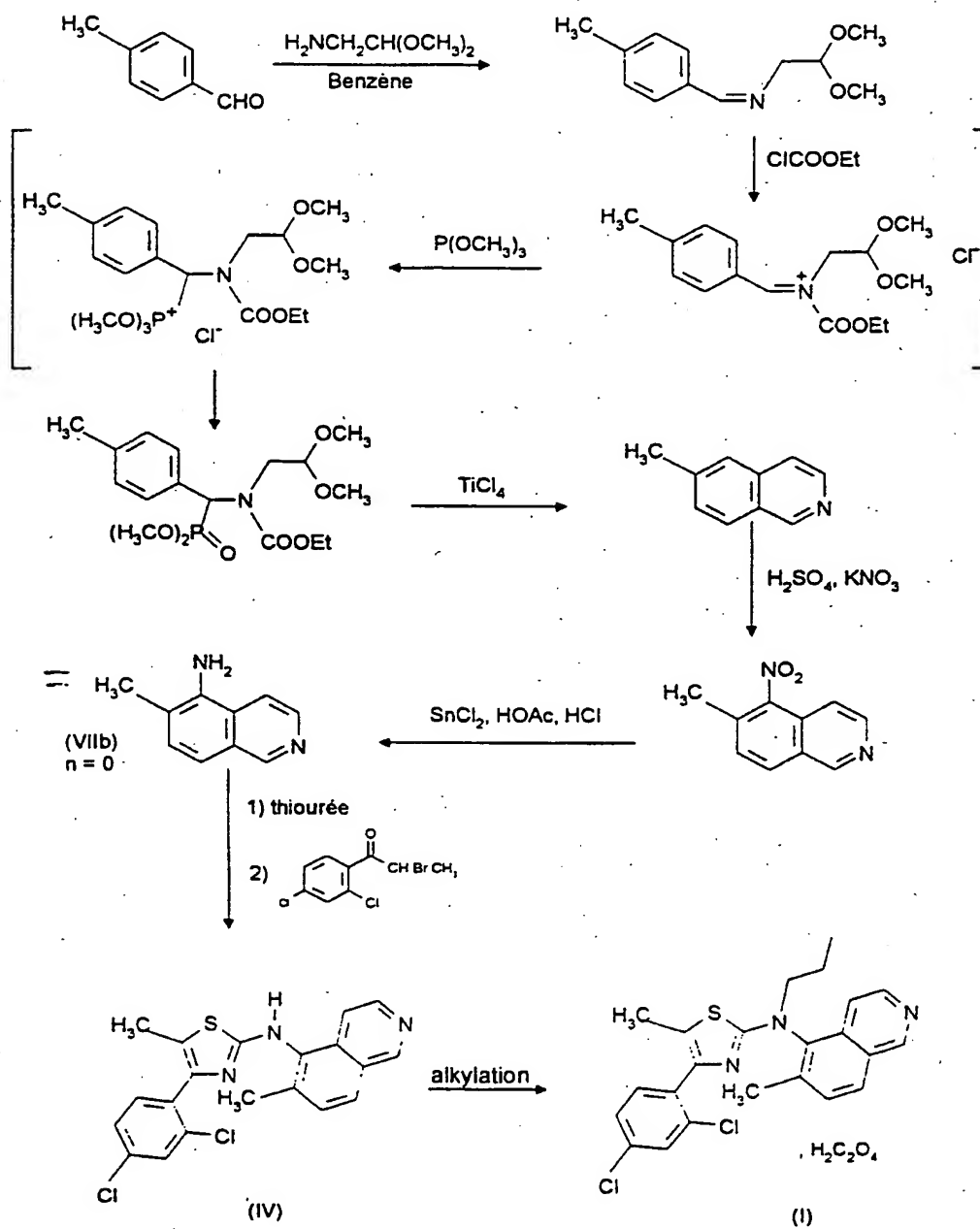
## SCHEMA 2 : VOIE A

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-napht-1-yl-N-propylamino]thiazole



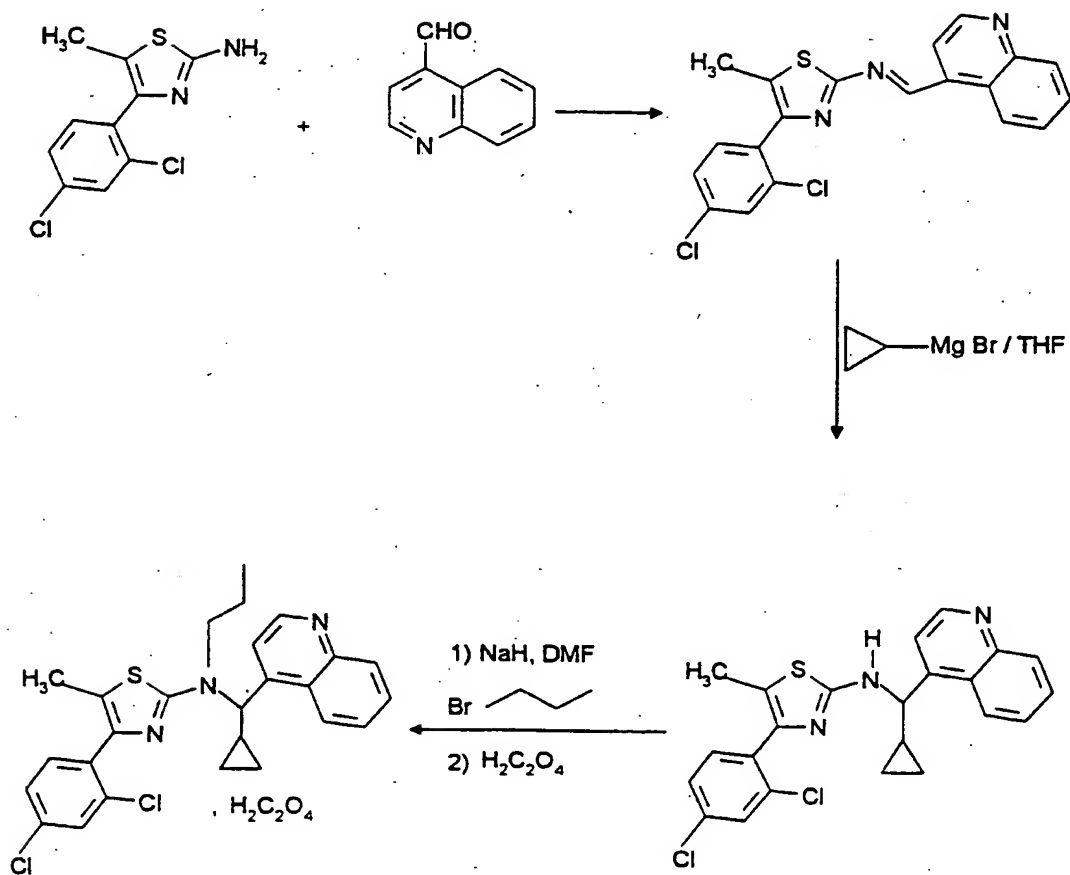
## SCHEMA 3 : VOIE B

Oxalate de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthylisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole

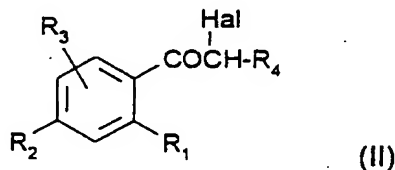


## SCHEMA 4 : VOIE C

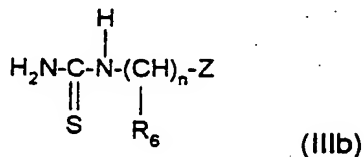
Oxalate de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(cyclopropyl)-1-(quinol-4-yl)-méthyl)  
N-propylamino]thiazole



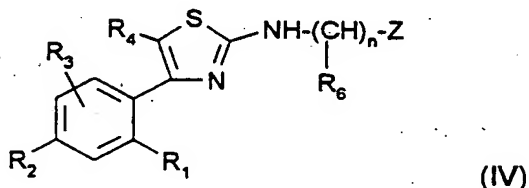
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé alpha-halogéné, de préférence alpha-bromé ou alpha-chloré de formule (II)



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Hal et  $R_4$  sont tels que définis pour (I) soit avec une thiourée (VOIE B) de formule :



dans laquelle  $R_6$  et Z sont tels que définis pour (I) pour obtenir un composé de formule (IV)

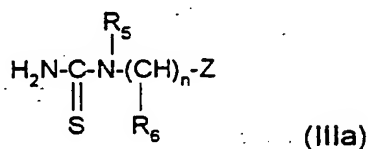


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_6$  et Z sont tels que définis pour (I) pour le soumettre ensuite à une réaction d'alkylation pour fournir le composé (I), et obtenir en particulier dans le cas où Z représente un hétérocycle azoté tel que indole ou indazole - soit des composés monoalkylés en substituant préalablement l'azote réactif du cycle par un groupement protecteur de préférence de type tétrahydropyranyle, - soit des composés dialkylés en procédant, après une déprotection du cycle du composé monoalkylé obtenu, à une alkylation de l'azote réactif libéré, ces composés dialkylés pouvant suivant la nature du deuxième groupement alkyle, conduire à des produits dialkylés possédant des groupements alkyles différents ou identiques, dans ce dernier cas, ces composés pouvant être obtenus également directement



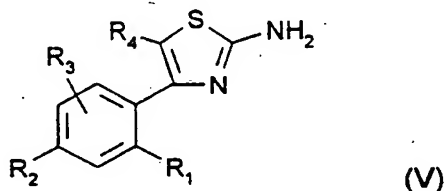
par dialkylation à partir du composé (IV) dans lequel l'azote réactif de l'hétérocycle n'est pas protégé

soit avec une thiourée (VOIE A) de formule



dans laquelle  $\text{R}_5$ ,  $n$ ,  $\text{R}_6$  et  $\text{Z}$  sont tels que définis pour (I) pour conduire directement au composé (I)

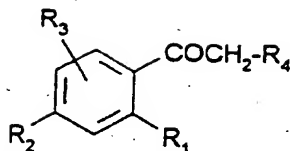
soit avec la thiourée (VOIE C) pour conduire à l'aminothiazole de formule



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont tels que définis pour (I) que l'on fait éventuellement réagir ensuite avec un aldéhyde de formule  $\text{HCO-Z}$  pour obtenir une imine, laquelle par action avec un organomagnésien ou un organolithien de formule  $\text{R}_6\text{Li}$  ou  $\text{R}_6\text{MgX}$  (où  $\text{X}$  est un halogénure) conduit à un composé de formule (IV) que l'on soumet à une alkylation par exemple par action d'un composé de formule  $\text{R}_5\text{X}$  (où  $\text{X}$  est un groupe partant tel qu'un halogénure) pour obtenir le composé (I) et le cas échéant, les composés de formule (I) ainsi obtenus sont ensuite éventuellement séparés en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés pour former les sels correspondants.

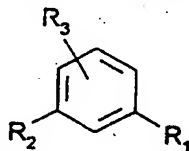
Les réactions d'alkylation mises en oeuvre dans le procédé ci-dessus sont réalisées dans les conditions habituelles connues de l'homme de l'art par action d'un agent alkylant approprié tel que, par exemple, un halogénure d'alkyle.

Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus à partir des cétones correspondantes non halogénées de formule



soit par action du brome dans un solvant organique approprié, tel que l'acide acétique, le tétrachlorure de carbone ou l'éther diéthylique, soit par action des tribromures d'ammonium quaternaires selon la méthode décrite dans Bull. Chem. Soc. Japan 1987, 60, 1159-1160 et 2667-2668, soit encore par action du bromure cuivrique dans un solvant organique, tel qu'un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle selon J. Org. Chem. 1964, 29, 3451-3461.

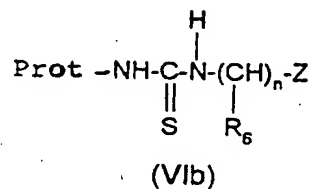
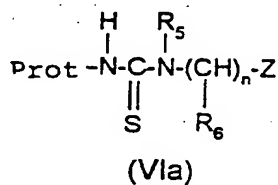
En variante, les composés de formule (II) peuvent être obtenus par action du bromure de 2-bromopropionyle sur un benzène substitué de formule



par une réaction de Friedel et Crafts.

Les cétones sont en général des produits connus ou disponibles dans le commerce. Ces composés peuvent être préparés par réaction de Friedel et Crafts, en présence d'un acide de Lewis selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art.

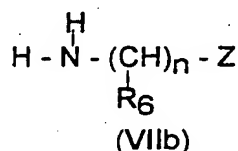
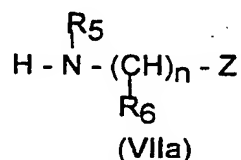
Les dérivés de thiourées (IIIa) et (IIIb) sont obtenus à partir des composés



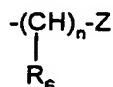
dans lesquels Prot représente un groupe protecteur, par exemple benzoyle, pivaloyle ou tétrahydropyranyle, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, n et Z sont tels que définis précédemment pour (I) soit par un traitement basique, en utilisant de

préférence l'ammoniaque, l'hydroxyde de sodium ou de l'hydrazine à une température allant de la température ambiante au reflux du mélange réactionnel, soit par un traitement acide en utilisant de préférence l'acide chlorhydrique.

Les composés de formule (VIa) et (VIb) sont préparés en faisant réagir selon des méthodes connues, un isothiocyanate, par exemple un isothiocyanate de benzoyle ou un isothiocyanate de pivaloyle sur les amines correspondantes HNX<sub>Y</sub> de formule (VIIa) et (VIIb)



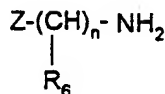
dans lesquelles Y représente



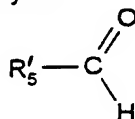
avec n, R<sub>6</sub> et Z tels que définis pour (I), et X représente l'hydrogène ou R<sub>5</sub> tel que défini pour (I).

Lorsque Z est un groupe hétérocyclique azoté de type indole ou indazole, la voie B est utilisée en prenant la précaution de bloquer la réactivité de l'azote cyclique réactif en le substituant par un groupement protecteur de type tétrahydropyranyle. Après l'alkylation de l'azote exo du dérivé 2-aminothiazole, on peut procéder à la déprotection de l'azote protégé de l'hétérocycle par un traitement acide de préférence par l'acide chlorhydrique. Le composé obtenu peut être alors substitué par réaction nucléophile sur des dérivés halogénés comme les bromures ou iodures d'alkyle pour obtenir le composé de formule (I). Certains dérivés peuvent ensuite donner lieu à des réactions classiques comme par exemple hydrolyse de la fonction ester ou nitrile pour obtenir des acides, réaction d'un magnésien sur un nitrile pour obtenir les cétones correspondantes. L'activation de la fonction acide, soit sous forme de chlorure d'acide, soit sous forme d'ester activé, permet par action d'une base azotée telle que la morpholine d'obtenir les amides correspondantes.

Les amines secondaires (VIIa) sont préparées à partir des amines primaires



. soit par réaction avec un aldéhyde



dans lequel  $\text{R}'_5\text{-CH}_2\text{-}$  représente  $\text{R}_5$ ,

puis réduction de l'imine, par exemple par  $\text{NaBH}_4$  de préférence dans l'éthanol ou le méthanol à température ambiante

. soit par réaction avec un halogénure d'acide ou un anhydride d'acide dans un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures halogénés, tel que le dichlorométhane, en présence d'un accepteur de protons, de préférence la triéthylamine. L'amide issu de cette réaction est ensuite réduit par un hydrure tel que  $\text{AlLiH}_4$  dans des solvants organiques de type éther diéthylique.

Les deux méthodes citées ci-dessus sont utilisées de manière préférentielle pour la préparation des composés de formule (VIIa), sous forme d'énantiomères purs à partir des amines primaires optiquement pures.

Une autre méthode de préparation des composés de formule (VIIa) consiste à condenser une cétone



dans laquelle Z et  $\text{R}_6$  ont la même signification que pour la formule (I) avec une amine  $\text{R}_5\text{NH}_2$  dans laquelle  $\text{R}_5$  est tel que défini pour (I) en milieu déshydratant, pour former l'imine correspondante laquelle ensuite est réduite de façon classique par un hydrure métallique, de préférence le borohydrure de sodium, ou par l'hydrogène en présence d'un catalyseur approprié. Lors de la réaction de l'amine primaire avec une cétone en milieu déshydratant, on utilise de manière préférentielle, soit le chlorure de titane (IV) ( $\text{TiCl}_4$ ), soit une catalyse par l'acide paratoluène sulfonique.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou de carbone, par exemple ceux situés sur  $\text{R}_4$  en particulier lorsqu'il représente un groupe méthyle, ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium

ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans les travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, ou encore dans des essais biochimiques en tant que ligands de récepteur.

Les composés de la présente invention ont fait l'objet d'études biochimiques et pharmacologiques. Ils possèdent des propriétés pharmacologiques fort intéressantes. Les composés de l'invention déplacent notamment à des concentrations inférieures à 10  $\mu$ M (0,01-10  $\mu$ M) la liaison du  $^{125}$ I-CRF aux récepteurs spécifiques présents sur les membranes de cerveau humain (ou de cellules CHO transfectées exprimant le récepteur cloné de cerveau humain) et/ou de cerveaux animaux (rat, souris), selon la méthode décrite par De Souza E.B. (J. Neurosci., 1987, 7 (1), pp. 88-100).

Cela est étonnant et inattendu, puisque des composés de structure proche de celle des composés de l'invention ne déplacent pas de manière significative la liaison  $^{125}$ I-CRF.

Le CRF est un neuropeptide qui contrôle l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ce facteur est responsable des réponses endocrines et comportementales liées au stress.

En effet, il a été démontré que le CRF peut moduler le comportement comme aussi certaines fonctions du système nerveux autonome (G.F. Koob, F.E. Bloom, Fed. Proc. 1985, 44, p. 259 ; M.R. Brown, L.A. Fisher, Fed. Proc. 1985, 44, p. 243). Plus particulièrement, le CRF induit la sécrétion de la corticotropine (ACTH), des  $\beta$ -endorphines et autres peptides dérivés de la pro-opiomélanocortine (A. Tazi et al, Regul. Peptides 1987 18, p. 37 ; M.R. Brown et al, Regul. Peptides 1986 16, p. 321 ; C.L. Williams et al., Am. J. Physiol., 1987, G 582, p. 253).

Les composés de l'invention peuvent être donc utiles à la régulation de la sécrétion de ces substances endogènes. Ils trouvent plus spécialement leurs applications en tant que principes actifs des médicaments pour diminuer la réponse au stress (comportement, états émotionnels, troubles gastro-intestinaux et cardiovasculaires, désordres du système immunitaire) et plus généralement dans les pathologies impliquant le CRF, par exemple désordres psychiatriques, anxiété, dépression, anorexie nerveuse, troubles de l'activité sexuelle et de la fertilité, maladie d'Alzheimer ou autres.

Les résultats obtenus lors de différentes études pharmacocinétiques effectuées avec les produits de l'invention, ont démontré qu'ils sont très bien absorbés.

Ces études ont aussi démontré que les compositions pharmaceutiques préparées avec les produits de formule (I), objet de la présente invention, peuvent être absorbés par le tractus digestif, sans que les quantités administrées ne soient prohibitives pour une utilisation en thérapeutique humaine. Les composés de l'invention sont donc utiles pour la préparation des compositions pharmaceutiques, administrables aussi bien par voie parentérale, que par voie orale.

Les composés de l'invention sont très stables et sont donc ainsi particulièrement appropriés pour constituer le principe actif de médicaments.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif, un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général, chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes, patch transdermique ou transmucosal de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne 0,5 à 200 mg de principe actif, de préférence 0,5 à 800 mg devant être administrés chaque jour.

Les composés selon l'invention peuvent également être utilisés en association avec un autre principe actif utile pour la thérapeutique souhaitée tels que par exemple des anxiolytiques, des antidépresseurs ou des anorexigènes.

Les composés de formule (I) sont peu toxiques ; leur toxicité est compatible avec leur utilisation comme médicament pour le traitement des troubles et des maladies ci-dessus.

Les composés de formule (I), peuvent être formulés dans des compositions pharmaceutiques pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme, pour le traitement des maladies susdites.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues sont présentées avantageusement sous des formes diverses, telles que par exemple, des solutions injectables ou buvables, dragées, comprimés ou gélules. Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, sont notamment utiles pour le

traitement à titre préventif ou curatif, des maladies liées au stress et plus généralement dans le traitement de toutes les pathologies impliquant le CRF, tels que par exemple : les désordres neuropsychiatriques comme l'anxiété, la panique, les phobies, les troubles de l'humeur, les troubles du comportement, l'anorexie, la boulimie, l'hyperglycémie, la croissance retardée, les troubles du sommeil et les dépressions de tout types ; la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ; la chorée de Huntington ; la sclérose latérale amyotrophique ; les troubles cardiovasculaires ; les troubles de l'activité sexuelle et de la fertilité ; l'immunodépression, l'immunosuppression et leurs maladies associées comme les processus inflammatoires, les infections multiples, les cancers, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéo-arthrite, le psoriasis ainsi que le diabète ; les troubles gastro-intestinaux et les inflammations qui en découlent (irritabilité du colon, diarrhées) ; les troubles de perception de la douleur, les fibromyalgies liées ou non aux troubles du sommeil, la fatigue, la migraine ; les symptômes liés à la dépendance et au sevrage de drogues.

La posologie peut largement varier en fonction de l'âge, du poids et de l'état de santé du patient, de la nature et de la sévérité de l'affection, ainsi que de la voie d'administration. Cette posologie comprend l'administration d'une ou plusieurs doses d'environ 0,5 mg à 200 mg par jour, de préférence d'environ 0,5 à 800 mg par jour.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmucosale, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle

sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparabén et du propylparabén comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Pour une administration transmucoale le principe actif peut être formulé en présence d'un promoteur tel qu'un sel biliaire, d'un polymère hydrophile tel que par exemple l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le dextran, la polyvinylpyrrolidone, les pectines, les amidons, la gélatine, la caséine, les acides acryliques, les esters acryliques et leurs copolymères, les polymères ou copolymères de vinyle, les alcools vinyliques, les alcoxypolymères, les polymères d'oxyde de polyéthylène, les polyéthers ou leur mélange.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$  cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.



Les EXEMPLES suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent l'invention.

Dans les différentes PREPARATIONS sont décrites les méthodes de synthèse des différents intermédiaires permettant d'obtenir les composés de l'invention. Ces intermédiaires sont tous obtenus selon des méthodes bien connues de l'homme de l'art.

Les points de fusion ont été mesurés selon la technique Micro-Köfler et sont exprimés en degré Celsius.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ( $^1\text{H}$  RMN) des composés de formule (I) ont été enregistrés, selon le cas, à 200 MHz ou à 100 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage en Hertz.

Les composés de l'invention présentent une analyse centésimale conforme à la théorie.

Les composés de l'invention décrits dans les TABLEAUX I à IV ont également des spectres RMN conformes à leur structure.

## PREPARATIONS

## PREPARATION DES CETONES DE FORMULE II

## PREPARATION I

2-Bromo-1-(2,4-dichlorophényl)propan-1-one (*Composé 1*)

A 7 g de 1-(2,4-dichlorophényl)propan-1-one en solution dans un mélange de 420 ml de chlorure de méthylène et de 140 ml de méthanol, on ajoute 17,4 g de tribromure de *tetra*-butyl ammonium à température ambiante. Après 24 heures le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est repris à l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique avec du sulfate de sodium et évapore sous vide, puis purifie sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 20/1 (v/v) pour obtenir une huile.

De la même manière peuvent aussi être obtenus en utilisant les cétones adéquates les composés suivants :

2-bromo-1-(4-chloro-2-méthoxyphényl)propan-1-one (*Composé 2*)

2-bromo-1-(4-bromo-2-méthoxyphényl)propan-1-one (*Composé 3*)

2-bromo-1-(2-bromo-4-méthoxyphényl)propan-1-one (*Composé 4*)

2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl)propan-1-one (*Composé 5*)

2-bromo-1-(2-chloro-4-méthylphényl)propan-1-one (*Composé 6*)

2-bromo-1-(4-chloro-2-méthylphényl)propan-1-one (*Composé 7*)

## PREPARATION II

2-Bromo-1-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)propan-1-one (*Composé 8*)

Etape 1: Une suspension de 10 g de 2-chloro-4-trifluorométhylaniline dans 18 g d'acide sulfurique à 95 % et 65 ml d'eau est additionnée lentement à 15°C à une solution de 3,57 g de nitrite de sodium dans 7 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à 40-45°C pendant 2 heures puis versé avec précaution sur le mélange suivant porté à 95°C : 10,77 g de cyanure de sodium, 0,51 g de cyanure de cuivre, 25,8 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 0,46 g de sulfate de nickel hydraté dans 30 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à 100°C pendant 1 heure puis après refroidissement, on ajoute 30 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. L'extrait est filtré sur célite, puis successivement lavé à l'eau, à l'eau salée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice, éluant :

cyclohexane-acétate d'éthyle 20/1 (v/v) et 3,55 g de 2-chloro-4-trifluorométhylbenzonitrile sont obtenus sous forme d'une huile marron.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7,4 à 7,8 (m, 3H).

Etape 2 : Une solution de 3,6 g du produit préparé précédemment dans 50 ml de benzène est agitée à 20°C et additionnée de 11,7 ml d'une solution 3M de bromure d'éthylmagnésium dans l'éther diéthylique. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant 2 heures puis refroidi à 0°C et additionné lentement de 17,5 ml d'acide chlorhydrique 6N. Après agitation au reflux pendant 3 heures puis refroidissement, le mélange réactionnel est extrait par l'éther diéthylique. L'extrait est lavé à l'eau salée, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 20/1 (v/v) et 83,2 g de 1-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)propan-1-one sont obtenus.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,2 (m, 3H) ; 2,9 (m, 2H) ; 7,45 à 7,62 (m, 3H)

Etape 3 : Une solution de 3,5 g du produit préparé précédemment dans 150 ml de dichlorométhane est additionnée de 7,65 g de tribromure de tétrabutylammonium. Le mélange réactionnel est agité à 35°C pendant 4 heures 30 puis, après refroidissement, est lavé 3 fois à l'eau jusqu'à neutralité. La phase organique est évaporée et le résidu est repris par l'éther diéthylique. La phase étherée est lavée successivement à l'eau, à l'eau salée puis séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec pour fournir 4,6 g de 2-bromo-1-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)propan-1-one.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,9 (d, 3H) ; 5,2 (q, 1H) ; 7,5 à 7,7 (m, 3H).

## PREPARATION DES AMINES

### PREPARATION III

#### N-Napht-1-yl-N-propylamine (Composé 9)

Etape 1 : On dissout 4,0 g de 1-naphtylamine dans 40 ml de tétrahydrofurane puis on ajoute goutte à goutte 2,6 g de chlorure de propanoyle, laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures, puis évapore à sec. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec pour obtenir 5,5 g de cristaux blancs de N propionyl-1-naphtylamine fondant à 127°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,28 (t, J = 7,3,

3H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 2,51 (q,  $J = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 7,30-7,50 (m, 3H,  $H_2$ ,  $H_3$  et  $H_8$ ) ; 7,55-7,85 (m, 4H,  $H_6$ ,  $H_7$ ,  $H_4$  et  $H_5$ ).

Etape 2 : Dans un tricol surmonté d'une ampoule à brome et maintenu sous argon, on dissout 5,5 g d'amide préparée précédemment dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis on chauffe à 50°C et ajoute goutte à goutte 42 ml de borane diméthyl sulfide 2M et laisse le mélange réactionnel sous reflux pendant 3 heures et la nuit à température ambiante. Le mélange est refroidi dans un bain de glace ; on ajoute alors 100 ml d'acide chlorhydrique 6N, puis chauffe à reflux pendant 3 heures. On évapore le tétrahydrofurane puis successivement on alcalinise et extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec pour obtenir 3,9 g d'une huile incolore.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,10 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 2,51 (sex,  $J = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 3,26 (t,  $J = 7,3$ , 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 4,33 (m, 1H, NH) ; 6,61 (d,  $J = 7,3$ , 1H,  $H_2$ ) ; 7,23 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_3$ ) ; 7,34 (d,  $J = 1\text{H}$ ,  $H_8$ ) ; 7,40-7,50 (m, 2H,  $H_6$  et  $H_7$ ) ; 7,75-7,90 (m, 2H,  $H_4$  et  $H_5$ ).

#### PREPARATION IV

##### N-Propyl-N-quinol-5-ylamine (Composé 10)

Dans un ballon de 250 ml on dissout dans 100 ml d'éthanol 5 g de 5-aminoquinoline, 3 ml de propionaldéhyde et 4,7 g de para-thiocrésol. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures puis évapore à sec. Le résidu est dissous dans 100 ml d'éthanol, refroidi au bain de glace puis on ajoute, par petites portions, 6,5 g de borohydrure de sodium. Après totale addition on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures puis successivement on ajoute 30 ml d'eau, alcalinise avec 20 ml d'hydroxyde de sodium concentré, agite pendant 15 minutes et évapore les solvants organiques. On extrait avec du dichlorométhane, lave à l'eau puis sèche sur sulfate de sodium. On évapore à sec et purifie sur colonne de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle, pour obtenir 4 g d'une huile qui cristallise.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,05 (t,  $J = 3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,82-1,71 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ) ; 3,15-3,26 (m, 2H,  $-\text{NH-CH}_2-$ ) ; 4,37 (sl, 1H,  $-\text{NH-}$ ) ; 6,61 (dd,  $J = 1,0$ ,  $J = 8,6$ , 1H,  $H_4$ ) ; 7,26 (dd,  $J = 4,2$ ,  $J = 8,6$ , 1H,  $H_6$ ) ; 7,44-7,59 (m, 2H,  $H_3$ ,  $H_2$ ) ; 8,12 (dd,  $J = 0,95$ ,  $J = 8,6$ , 1H,  $H_8$ ) ; 8,84 (dd,  $J = 1,5$ ,  $J = 4,2$ ,  $H_2$ ).

En procédant de la même façon, on prépare le N-propyl-N-quinol-6-ylamine (Composé 11).

### PREPARATION V

#### N-(1-Napht-1-yl-2-méthoxyéthyl)-N-propylamine (*Composé 12*)

Etape 1 : On prépare le magnésien du bromure de 1-naphtalène à partir de 25 g de 1-bromonaphtalène et de 3,5 g de magnésium dans 50 ml d'éther diéthylique puis on refroidit la solution dans la glace et on additionne goutte à goutte 9 ml de méthoxyacétonitrile en solution dans 20 ml d'éther diéthylique. Le mélange réactionnel est agité ensuite pendant 2 heures à température ambiante puis refroidi à 0°C. On ajoute alors 100 ml d'une solution saturée en chlorure d'ammonium et on extrait à l'éther diéthylique. La phase organique est successivement lavée par une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec, pour fournir 29 g de résidu huileux de méthoxyméthyl -1-naphtyl cétone.

Etape 2 : La cétone précédemment obtenue est dissoute dans 350 ml de dichlorométhane puis on additionne 50 ml de propylamine et ensuite, à 5°C, et goutte à goutte, 120 ml d'une solution 1M de  $\text{TiCl}_4$  dans le dichlorométhane. On laisse le mélange réactionnel sous agitation, à température ambiante pendant 20 heures puis on ajoute 200 ml de méthanol. La solution est refroidie dans un bain de glace puis on ajoute par petites quantités 4,6 g de  $\text{NaBH}_4$  et on laisse revenir progressivement à température ambiante. Après 3 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par du dichlorométhane. La solution est lavée par de l'acide chlorhydrique 1N. Les phases aqueuses réunies sont alcalinisées et le produit est extrait par 4 fois 200 ml de dichlorométhane pour fournir 5,1 g d'amine attendue.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) : 0,77 (m, 3H) ; 1,27-1,44 (m, 2H) ; 2,00-2,47 (m, 2H) ; 3,25 (s, 3H) ; 3,28-3,49 (m, 2H) ; 4,64-4,70 (m, 1H) ; 7,19-8,29 (m, 8H).

En procédant comme indiqué pour la PREPARATION V ci-dessus, on prépare la N-(1-napht-2-yl-2-méthoxyéthyl)-N-propylamine (*Composé 13*).

### PREPARATION VI

#### 5-Amino-6-méthoxyquinoléine (*Composé 14*)

Etape 1 : On dissout 4,0 g de 6-méthoxyquinoléine dans 70 ml d'acide acétique puis on refroidit à 0°C et ajoute 5,5 g de  $\text{KNO}_3$ . On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 1 heure puis on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium 10 N. On filtre le précipité jaune obtenu et le lave abondamment à l'eau pour obtenir 4,9 g de poudre jaune de 6-méthoxy-5-nitroquinoléine.  $^1\text{H}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4,07 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,48-7,54 (m, 1H,  $H_3$ ) ; 7,58 (d, J = 9,5, 1H,  $H_7$ ) ; 8,04 (d, J = 8,8, 1H,  $H_4$ ) ; 8,25 (d, J = 9,5, 1H,  $H_8$ ) ; 8,86 (dd, J = 1,5, J = 4,2, 1H,  $H_2$ ).

Etape 2 : On dissout 4,9 g de 6-méthoxy-5-nitroquinoléine dans 100 ml d'acide acétique et 60 ml d'acide chlorhydrique à 37 % puis on ajoute 51 g de  $\text{SnCl}_2$  et chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures puis à température ambiante pendant 12 heures. On évapore ensuite à sec, reprend le résidu dans de l'eau et alcalinise avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium puis évapore à sec pour obtenir 2,9 g de poudre jaune de 6-méthoxy-5-quinolylamine.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4,00 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 4,28 (m, 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 7,28-7,34 (m, 1H,  $H_3$ ) ; 7,44 (d, J = 9,1, 1H,  $H_7$ ) ; 7,60 (d, J = 9,1, 1H,  $H_4$ ) ; 8,14 (dd, J = 0,7, J = 9,5, 1H,  $H_8$ ) ; 8,78 (dd, J = 1,8, J = 4,2, 1H,  $H_2$ ).

En procédant comme indiqué pour la PREPARATION VI ci-dessus, on prépare le 5-amino-6-chloro-2-méthylquinoléine (Composé 15).

## PREPARATION VII

### 2-Amino-1-méthoxynaphtalène (Composé 16)

Etape 1: On dissout 10 g de 1-méthoxynaphtalène dans 100 ml d'anhydride acétique puis on ajoute goutte à goutte 2,6 ml de  $\text{HNO}_3$  concentré dissout dans 15 ml d'anhydride acétique. On agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à température ambiante puis on alcalinise avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée. On filtre le précipité brun formé, on le reprend dans l'acétate d'éthyle, puis successivement on lave abondamment avec une solution de  $\text{NaCl}$  saturée, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 5/95 (v/v) pour le premier isomère puis acétate d'éthyle/hexane 10/90 (v/v) pour le deuxième isomère. 2,45 g de produit désiré sont ainsi obtenus (R = 19 %).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4,15 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,64-7,71 (m, 5H,  $H_3$ ,  $H_4$ ,  $H_6$ ,  $H_7$ ,  $H_8$ ) ; 8,30-8,34 (m, 1H,  $H_5$ ).

Etape 2 : On dissout 2,45 g du produit précédemment obtenu dans 50 ml d'acide acétique et 25 ml d' $\text{HCl}$  concentré. On ajoute 8,2 g de  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , on chauffe à reflux pendant 3 heures puis on agite le mélange réactionnel pendant 12 heures à température ambiante. On filtre le précipité puis on le reprend dans une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée et on extrait avec l'acétate

d'éthyle. Le filtrat est évaporé, alcalinisé avec une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée puis extrait avec l'acétate d'éthyle. Les deux solutions d'acétate d'éthyle sont rassemblées puis séchées et évaporées à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 50/50 (v/v). On obtient ainsi 1,75g de produit désiré sous forme d'huile ( $R = 84\%$ ).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3,91 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ) ; 3,98 (m, 2H, - $\text{NH}_2$ ) ; 7,03 (d,  $J = 8,8, 1\text{H}$ ,  $H_3$ ) ; 7,27 (t,  $J = 7,7, 1\text{H}$ ,  $H_7$ ) ; 7,47-7,52 (m, 2H,  $H_4$ ,  $H_6$ ) ; 7,73 (d,  $J = 8,0, 1\text{H}$ ,  $H_8$ ) ; 7,94 (d,  $J = 8,4, 1\text{H}$ ,  $H_5$ ).

En procédant comme indiqué pour la PREPARATION VII ci-dessus, on prépare :

- le 1-amino-4-méthoxynaphtalène (Composé 17)
- le 5-amino-6-méthoxyquinoxaline (Composé 18) en remplaçant  $\text{SnCl}_2$  par  $\text{TiCl}_3$
- le 1-amino-2-éthoxynaphtalène (Composé 19)
- le 1-amino-2-propoxynaphtalène (Composé 20)
- le 1-amino-2,3-diméthylnaphtalène (Composé 21)
- le 1-amino-2-méthoxy-6-bromonaphtalène (Composé 22)
- le 1-amino-2,6-diméthylnaphtalène (Composé 23)
- le 1-amino-2-(éthoxy-2-méthoxy)naphtalène (Composé 24)

### PREPARATION VIII

#### 1-Amino-2-méthoxy-4-éthylnaphtalène (Composé 25)

Etape 1 : On dissout 7,5 g de 2-méthoxynaphtalène dans 80 ml d'acide acétique. On refroidit à  $0^\circ\text{C}$  puis on rajoute 2,2 ml de  $\text{HNO}_3$  concentré et on agite pendant 1 heure à  $0^\circ\text{C}$ . Le mélange réactionnel est abandonné pendant 12 heures à température ambiante. Le précipité jaune formé est filtré puis lavé à l'eau. Le filtrat est repris dans l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle et 4 g de produit attendu sont obtenus sous forme de poudre jaune ( $R = 42\%$ ).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4,02 (s, 3H, - $\text{OCH}_3$ ) ; 7,33 (d,  $J = 9,1, 1\text{H}$ ,  $H_3$ ) ; 7,45 (t,  $J = 7,3, 1\text{H}$ ,  $H_7$ ) ; 7,70-7,55 (m, 2H,  $H_6$ ,  $H_8$ ) ; 7,83 (d,  $J = 7,7, 1\text{H}$ ,  $H_5$ ) ; 7,95 (d,  $J = 9,1, 1\text{H}$ ,  $H_4$ ).

Etape 2 : On dissout 4 g du produit obtenu précédemment dans 80 ml de THF anhydre à  $0^\circ\text{C}$  puis on ajoute une solution de magnésien (0,96 g de magnésium dans 50 ml de THF anhydre auquel sont ajoutés 2,9 ml de bromure d'éthyle et quelques cristaux d'iode). Le mélange réactionnel est

agité pendant 1 minute à 0°C puis on ajoute 50 ml d'une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium puis on évapore à sec. Le résidu est repris dans 50 ml de THF anhydre puis est ajouté 5,3 g de 2,3-dicyano-5,6-dichloro-1,4-benzoquinone. On chauffe à reflux pendant 4 heures puis on évapore à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 25/75 (v/v). 1,8 g de produit attendu sont obtenus sous forme de poudre blanche ( $R = 40\%$ ) ;  $F = 80^\circ\text{C}$  ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,41 (t,  $J = 7,5, 3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; (q,  $J = 7,5, 2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 4,04 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,20 (s, 1H,  $H_3$ ) ; 7,46-8,01 (m, 4H,  $H_5, H_6, H_7, H_8$ ).

Etape 3 : On dissout 1,8 g du produit obtenu précédemment dans 40 ml d'acide acétique et 20 ml d'HCl à 37 %. On ajoute 5,3 g de  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  et on chauffe à reflux pendant 12 heures. Le précipité obtenu est filtré puis repris dans de l'eau et alcalinisé avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium puis on évapore à sec et 1,4 g de produit attendu sont obtenus sous forme de poudre jaune ( $R = 90\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,37 (t,  $J = 7,5, 3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 3,06 (q,  $J = 7,5, 2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 7,13 (s, 1H,  $H_3$ ) ; 7,34-7,50 (n, 2H,  $H_6, H_7$ ) ; 7,82 (d,  $J = 8,2, 1\text{H}$ ,  $H_5$ ) ; 7,88 (d,  $J = 8,2, 1\text{H}$ ,  $H_8$ ).

En procédant comme indiqué pour la PREPARATION VIII ci-dessus, on prépare le 1-amino-2-méthoxy-4-isopropyl-naphtalène (*Composé 26*).

## PREPARATION IX

### 5-Amino-6-méthoxyisoquinoléine (*Composé 27*)

Etape 1 : Dans un montage muni d'un Dean Stark, on introduit 9,5 g de 4-méthoxybenzaldéhyde et 7,8 g de aminoacétaldéhyde diméthylacétal dilués dans 50 ml de benzène. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. La solution est évaporée à sec, puis reprise par deux fois dans du benzène avant d'être évaporée à sec. L'huile obtenue est dissoute dans du tétrahydrofurane anhydre et est maintenue à  $-10^\circ\text{C}$  puis on ajoute un équivalent de chloroformiate d'éthyle sous agitation rapide et laisse le mélange réactionnel sous agitation 5 minutes de plus et retire le bain de glace (apparition d'un précipité jaune). On additionne 10,5 ml de triméthylphosphite à température ambiante. On maintient l'agitation pendant 15 heures, et le mélange réactionnel est évaporé à sec. Afin d'éliminer toutes traces de triméthylphosphite on reprend l'huile dans du toluène et évapore à



sec et cela par deux fois. L'huile est dissoute dans du dichlorométhane anhydre ; on ajoute 6 équivalents de tétrachlorure de titane et la solution est chauffée à reflux pendant 36 heures en condition anhydre. On refroidit la solution et ajoute, sous agitation, un équivalent d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium jusqu'à neutralisation.  $\text{TiO}_2$  précipite sous forme d'un solide blanc. On filtre et extrait la solution avec une solution d'acide chlorhydrique 3N, lave la phase aqueuse avec du dichlorométhane, alcalinise avec une base forte et extrait au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec pour obtenir 6,2 g d'huile orange claire de 6-méthoxyisoquinoléine.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3,95 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,06 (d, J = 2,2, 1H,  $H_5$ ) ; 7,21 (dd, J = 8,7, J = 2,2, 1H,  $H_7$ ) ; 7,55 (d, J = 5,8, 1H,  $H_4$ ) ; 7,85 (d, J = 8,7, 1H,  $H_8$ ) ; 8,44 (d, J = 5,8, 1H,  $H_3$ ) ; 9,11 (s, 1H,  $H_1$ ).

Etape 2 : On ajoute 1,2 g de nitrate de potassium à une solution de 1,0 g de 6-méthoxyisoquinoléine préparée précédemment dans 20 ml d'acide sulfurique concentré, le tout étant maintenu dans un bain de glace. Après 1 heure d'agitation, on ajoute de l'eau distillée, puis successivement alcalinise, filtre le précipité et le sèche pour obtenir 1,2 g de cristaux jaunes de 6-méthoxy-5-nitroisoquinoléine.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,44 (d, J = 9,1, 1H,  $H_7$ ) ; 7,52 (d, J = 6,2, 1H,  $H_4$ ) ; 8,12 (d, J = 9,1, 1H,  $H_8$ ) ; 8,57 (d, J = 6,2, 1H,  $H_3$ ) ; 9,20 (d, J = 0,7, 1H,  $H_1$ ).

Etape 3 : On dissout 0,9 g de dérivé nitré préparé précédemment dans une solution de 40 ml d'acide acétique et de 22 ml d'acide chlorhydrique concentré puis on ajoute 10,2 g de chlorure d'étain et chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures, puis 12 heures à température ambiante. On alcalinise et extrait au dichlorométhane, sèche la phase organique et évapore à sec pour obtenir 0,7 g de cristaux jaunes de l'amine attendue.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3,96 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 4,26 (s élargi échangeable par  $\text{D}_2\text{O}$ , 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 7,25 (d, J = 9,1, 1H,  $H_7$ ) ; 7,40 (d, J = 9,1, 1H,  $H_8$ ) ; 7,48 (d, J = 5,8, 1H,  $H_4$ ) ; 8,35 (d, J = 6,2, 1H,  $H_3$ ) ; 9,07 (s, 1H,  $H_1$ ).

## PREPARATION X

### 5-Amino-6-méthylisoquinoléine (Composé 28)

En procédant selon les Etapes 1 et 2 de la PREPARATION IX précédente et en utilisant le 4-méthylbenzaldéhyde comme réactif de départ on prépare la 6-méthyl-5-nitroisoquinoléine. On dissout 4,0 g de 6-méthyl-5-nitroisoquinoléine dans une solution de 80 ml d'acide acétique et de 40 ml

d'acide chlorhydrique concentré puis on ajoute 40,0 g de chlorure d'étain et chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures, puis on l'abandonne 12 heures à température ambiante. On filtre les cristaux formés, les reprend dans de l'eau et alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium 10 N. On extrait au dichlorométhane, sèche la phase organique et évapore à sec pour obtenir 0,52 g de cristaux jaunes.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2,37 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 4,18 (s élargi échangeable par  $\text{D}_2\text{O}$ , 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 7,29 (d, J = 8,8, 1H,  $H_7$ ) ; 7,44 (d, J = 8,8, 1H,  $H_4$ ) ; 7,53 (d, J = 6,2, 1H,  $H_8$ ) ; 8,49 (d, J = 5,8, 1H,  $H_3$ ) ; 9,13 (s, 1H,  $H_1$ ).

### PREPARATION XI

#### 5-Amino-1-tétrahydropyran-2-ylindole (*Composé 29*)

Etape 1 : A 20 g de 5-nitroindole en solution dans 200 ml de diméthylformamide on additionne, à 0°C, sous atmosphère d'argon, 6,3 g de NaH à 55 %. Après 15 minutes d'agitation, à 0°C, on ajoute 27,1 g de chlorure de tétrahydropyranyle au mélange réactionnel. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 1200 ml d'eau glacée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 4/1 (v/v) pour fournir 19 g de 5-nitro-1-tétrahydropyran-2-ylindole.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) : 1,34-2,12 (m, 6H) ; 3,67-4,48 (m, 2H) ; 5,70 (dd, J = 2,0, 10,2, 1H) ; 6,75 (d, J = 3,4, 1H) ; 7,72-7,76 (m, 2H) ; 8,02 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H) ; 8,54 (d, J = 2,2, 1H).

Etape 2 : 17 g de 5-nitro-1-tétrahydropyran-2-yl-indole sont dissous dans 170 ml de méthanol puis on ajoute 3 g de Pd 10 % sur charbon puis par petites quantités et à 0°C 20,6 g de formiate d'ammonium. Après 1 heure 30 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris avec 300 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée par 800 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. On obtient 14,2 g de 5-amino-1-tétrahydropyran-2-ylindole sous forme solide. Un échantillon est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 3/1 (v/v) pour fournir le (*Composé 29*).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) : 1,30-2,20 (m, 6H) ; 3,59-3,93 (m, 2H) ; 4,72 (m, 2H) ; 5,41 (dd, J = 1,8, 12,0, 1H) ; 6,16 (d, J = 3,2, 1H)

; 6,52 (dd, J = 2,0, 8,6, 1H) ; 6,66 (d, J = 2,0, 1H) ; 7,20 (d, J = 8,6, 1H) ; 7,27 (d, J = 3,2, 1H).

## PREPARATION DES THIOUREES

### PREPARATION XII

#### N-Napht-1-yl-N-propyl-thiourée (Composé 30)

Dans un tricol sous argon et maintenu entre 0 et 5°C on introduit 3,9 g de chlorure de benzoyle et 2,1 g de thiocyanate d'ammonium dans de l'acétone anhydre et laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 15 minutes, puis ajoute goutte à goutte 3,9 g de N-napht-1-yl-N-propylamine dissous dans l'acétone. On chauffe alors le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure, évapore à sec et reprend le résidu dans l'acide chlorhydrique concentré, chauffe à reflux pendant 3 heures et laisse revenir à température ambiante. On extrait les produits organiques à l'éther diéthylique, puis successivement on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium 33%, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore à sec et purifie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange hexane/acétate d'éthyle 75/25 (v/v) pour obtenir 3,2 g de cristaux blancs fondant à 170-171°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 0,86 (t, J = 7,3, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,68 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 3,72 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 5,58 (m, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 7,37 (d, J = 7,3, 1H, H<sub>2</sub>) ; 7,23 (m, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>8</sub>) ; 7,75-7,80 (m, 2H, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub>) ; 7,85-7,95 (m, 2H, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub>).

### PREPARATION XIII

#### N-Propyl-N-quinol-5-ylthiourée (Composé 31)

Dans un tricol monté d'une ampoule à brome, sous argon, on dissout 1,54 g de thiocyanate d'ammonium dans 50 ml d'acétone puis on ajoute goutte à goutte 2,5 ml de chlorure de benzoyle et observe la formation d'un précipité blanc. Une fois l'addition complète on chauffe à 60°C (léger reflux) pendant 15 minutes puis laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante et ajoute goutte à goutte 3,6 g de N-propyl-N-quinol-5-ylamine (Composé 10) dissous dans 10 ml d'acétone. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures, puis successivement on évapore à sec, ajoute de l'eau, extrait au dichlorométhane et évapore à sec.

On déprotège le composé ainsi obtenu par traitement par 30 ml d'une solution d'ammoniaque à 15 % dans l'éthanol à reflux pendant 1 nuit, puis

successivement, on évapore le solvant, extrait au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice éluant : acétate d'éthyle/hexane 6/4 (v/v). On isole 1,5 g de poudre jaune de la thiourée attendue.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,91 (t,  $J = 3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,64-1,79 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 4,19-4,24 (m, 2H,  $>\text{N}-\text{CH}_2-$ ) ; 5,73 (sl, 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 7,47 (dd,  $J = 4,2$ ,  $J = 8,3$ , 1H,  $H_4$ ) ; 7,55 (dd,  $J = 2,3$ ,  $J = 8,9$ , 1H,  $H_7$ ) ; 7,71 (d,  $J = 2,3$ , 1H,  $H_5$ ) ; 8,14-8,22 (m, 2H,  $H_3$ ,  $H_8$ ) ; 8,97 (dd,  $J = 1,7$ ,  $J = 4,2$ ,  $H_2$ ).

En procédant selon la PREPARATION XIII ci-dessus, on prépare la N-propyl-N-quinol-6-ylthiourée (Composé 32).

#### PREPARATION XIV

N-(1-Napht-1-yl-2-méthoxyéthyl)-N-propylthiourée (Composé 33)

Etape 1 : 1,68 g de thiocyanate d'ammonium sont mis en suspension dans 65 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est refroidi dans la glace et additionné de 2,5 ml de chlorure de benzoyle en solution dans 5 ml d'acétone. Après 15 minutes d'agitation, à  $5^\circ\text{C}$ , 5,1 g de N-(1-napht-1-yl-2-méthoxyéthyl)-N-propylamine en solution dans 60 ml d'acétone sont additionnés goutte à goutte. Après 3 heures d'agitation, entre 5 et  $25^\circ\text{C}$ , l'acétone est évaporée à sec, le résidu est repris par du dichlorométhane et la solution est lavée par de l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice éluee par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 9/1 (v/v) pour fournir 5,50 g de N'-benzoyl-N-(1-napht-1-yl-2-méthoxyéthyl)-N-propylamine.

Etape 2 : 5,50 g du composé préparé précédemment sont dissous dans 100 ml de méthanol puis on ajoute 0,60 ml d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation, à température ambiante, pendant 20 heures. Le méthanol est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice éluee par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 3/1 (v/v) pour fournir 2,19 g de thiourée sous forme de solide jaune.

#### PREPARATION XV

N-[6-Méthoxyquinol-5-yl]thiourée (Composé 34)

On dissout 1,7 g de thiocyanate d'ammonium dans 50 ml d'acétone puis on ajoute 2,5 ml de chlorure de benzoyle et le mélange réactionnel est

chauffé à reflux pendant 15 minutes. On ajoute 2,9 g d'amine (Composé 14) dissoute dans 20 ml d'acétone puis on chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 30 minutes. On évapore à sec, reprend dans de l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. On déprotège le résidu par traitement par 5 ml d'ammoniaque 33% dans 10 ml d'éthanol à reflux pendant 2 heures. On sépare le précipité formé par filtration, évapore le filtrat et triture le résidu avec un mélange d'acétate d'éthyle/hexane 75/25 (v/v) pour obtenir 3,5 g de poudre blanche.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3,93 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,50-7,53 (m, 1H,  $H_3$ ) ; 7,70 (d, 1H,  $J = 9,5$ , 1H,  $H_7$ ) ; 8,00 (d,  $J = 9,5$ , 1H,  $H_4$ ) ; 8,07 (d, 1H,  $H_8$ ) ; 8,75 (d,  $J = 2,5$ , 1H,  $H_2$ ).

#### PREPARATION XVI

##### N-[6-Méthoxyisoquinol-5-yl]thiourée (Composé 35)

La thiourée est préparée dans les conditions normales en utilisant 3,8 g d'amine obtenue précédemment (Composé 27), 1,8 g de thiocyanate d'ammonium et 4,8 ml de chlorure de benzoyle dans l'acétone anhydre. La déprotection est réalisée en milieu basique dans l'ammoniac à 33 % et permet d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice élue à l'acétate d'éthyle, 3,24 g de cristaux blancs fondant à  $186^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) : 3,96 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,55 (m, 4H, où on reconnaît à 7,50 (d,  $J = 6,6$ , 1H,  $H_4$ ) et à 7,61 (d,  $J = 9,1$ , 1H,  $H_7$ ) 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 8,12 (d, 9,1, 1H,  $H_8$ ) ; 8,42 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $H_3$ ) ; 9,20 (m, 2H, où l'on reconnaît à 9,19 (s, 1H,  $H_7$ ) ; 1H,  $-\text{NH}$ ).

#### PREPARATION XVII

##### N-[6-méthylisoquinol-5-yl]thiourée (Composé 36)

On dissout 1,7 g de thiocyanate d'ammonium dans 30 ml d'acétone puis on rajoute 2,6 ml de chlorure de benzoyle et chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 15 minutes. On ajoute 2,7 g de 6-méthyl-5-isoquinolylamine (Composé 28) dissoute dans 20 ml d'acétone. On chauffe le mélange réactionnel pendant 30 minutes puis évapore à sec. On reprend le résidu dans l'eau et filtre le précipité restant. On déprotège le composé ainsi obtenu par 10 ml d'une solution d'ammoniaque 30 % dans 20 ml d'éthanol à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec et triture le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle/hexane 75/25 (v/v) pour obtenir 3,5 g de poudre blanche.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2,38 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,36 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 6,58 (s, 1H,  $-\text{NH}$ );

7,47-7,60 (m, 2H,  $H_7$ ,  $H_4$ ) ; 7,98 (m, 1H,  $H_8$ ) ; 8,50 (m, 1H,  $H_3$ ) ; 9,26 (s, 1H,  $H_1$ ).

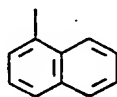
En procédant selon les PREPARATIONS I à XVII ci dessus, on prépare en utilisant les produits de départ appropriés les intermédiaires permettant la synthèse des composés (I) selon l'invention.

### EXEMPLE 1

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-(N-napht-1-yl-N-propylamino)thiazole.

(I) :  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



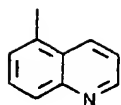
On chauffe à reflux pendant 6 heures, une solution contenant 0,5 g de N-napht-1-yl-N-propyl-thiourée et 0,5 g de 2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl)propan-1-one dans 15 ml de méthanol. On évapore ensuite le mélange réactionnel à sec, puis successivement on reprend le résidu dans l'eau, alcalinise à l'hydroxyde de sodium 33 %, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous vide. Le résidu est alors purifié sur colonne de gel de silice élue à l'acétate d'éthyle pour fournir 0,56 g d'huile jaune.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,97 (t,  $J = 7,7$ , 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 1,73 (sex, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 2,04 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 3,90 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 6,89 (dd,  $J = 1,8$ ,  $J = 8,0$ , 1H,  $H_{5\text{arom}}$ ) ; 7,02 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $H_{3\text{arom}}$ ) ; 7,50-7,70 (m, 4H,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_8$ , et  $H_{6\text{arom}}$ ) ; 7,85-8,10 (m, 1H,  $H_4$  et  $H_5$ ).

### EXEMPLE 2

Chlorhydrate de 4-(4-chloro-2-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-(N-propyl-N-quinol-5-ylamino)thiazole.

(I) :  $R_1 = \text{OCH}_3$  ;  $R_2 = \text{Cl}$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



On chauffe à reflux pendant 6 heures, une solution contenant 0,4 g de N-propyl-N-quinol-5-ylthiourée (Composé 31) et 0,5 g de 2-bromo-1-(4-chloro-2-méthoxyphényl)propan-1-one, dans 15 ml d'éthanol. On évapore le mélange réactionnel à sec puis successivement, on reprend le résidu dans l'eau, alcalinise à l'hydroxyde de sodium 33 % et extrait à l'acétate d'éthyle. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice éluée avec le mélange acétate d'éthyle/hexane 1/1 (v/v) pour fournir 0,46 g d'huile jaune.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,91 (t, J = 7,3, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 1,61-1,78 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 2,02 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  hétérocycle) ; 3,83 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 3,97 (t, J = 7,5, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{N}<$ ) ; 6,88 (dd, J = 2,5, J = 8,4, 1H,  $H_5$ ) ; 7,0 (d, J = 2,5, 1H,  $H_3$ ) ; 7,36 (d, J = 8,5, 1H,  $H_6$ ) ; 7,46 (dd, J = 4,2, J = 8,6, 1H,  $H_3'$ ) ; 7,63 (d, J = 7,2, 1H,  $H_4'$ ) ; 7,80 (t, J = 7,9, 1H,  $H_7$ ) ; 8,17 (d, J = 8,4, 1H,  $H_6'$ ) ; 8,33 (d, J = 8,4, 1H,  $H_8$ ) ; 8,96-8,99 (m, 1H,  $H_2$ ).

#### Formation du chlorhydrate :

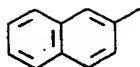
On ajoute à une solution étherée de 0,46 g de composé préparé ci-dessus une solution d'éther diéthylique saturée en acide chlorhydrique gazeux. On sépare une poudre orange par filtration ; puis on recristallise dans l'isopropanol pour obtenir le chlorhydrate attendu fondant à  $142^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,85 (t, J = 7,2, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 1,62 (sex, J = 7,2, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 1,99 (s,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,78 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 3,92 (t, J = 7,2, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ) ; 6,95 (dd, J = 8,4, J = 2,2, 1H,  $H_{5\text{ph}}$ ) ; 7,08 (d, J = 2,2, 1H,  $H_{3\text{ph}}$ ) ; 7,30 (d, J = 8,4, 1H,  $H_{6\text{ph}}$ ) ; 7,80-8,00 (m, 2H,  $H_3'$  et  $H_4'$ ) ; 8,09 (t, J = 7,8, 1H,  $H_7$ ) ; 8,36 (d, J = 8,1, 1H,  $H_6'$ ) ; 8,70 (d, J = 8,4, 1H,  $H_8$ ) ; 9,20 (d, J = 4,4, 1H,  $H_2$ ).

#### EXEMPLE 3

4-(2,4-Dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(méthoxyméthyl)-1-(napht-2-yl)méthyl)-N-propylamino]thiazole.

(I) :  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Cl}$  ;  $\text{R}_3 = \text{H}$  ;  $\text{R}_4 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 1$  ;  
 $\text{R}_6 = -\text{CH}_2\text{OCH}_3$  ;

Z =



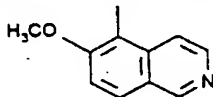
On dissout 0,93 g de 2-bromo-1-(2,4-dichlorophényl)propan-1-one, 1 g N-(1-napht-2-yl-2-méthoxyéthyl)-N-propylthiourée et 0,47 ml de triéthylamine dans 20 ml d'éthanol et chauffe le mélange réactionnel pendant 3 heures à 70°C. On élimine l'éthanol par évaporation puis successivement on additionne de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 (v/v) pour fournir 0,9 g du produit attendu dont on prépare le chlorhydrate ; F = 50°C. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) : 0,73 (m, 3H) ; 1,12-1,59 (m, 2H) ; 2,09 (s, 3H) ; 3,35 (s, 3H) ; 3,31-3,46 (m, 2H) ; 3,97-4,23 (m, 2H) ; 5,48-5,60 (m, 1H) ; 7,48-7,95 (m, 10H).

#### EXEMPLE 4

Oxalate de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole.

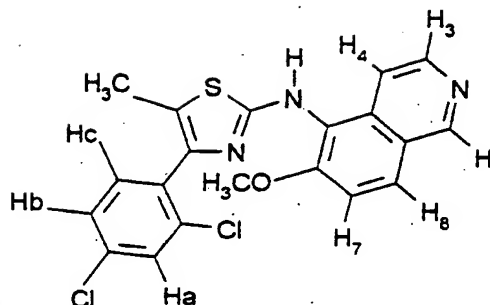
(I) : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Cl ; R<sub>3</sub> = H ; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub> ; R<sub>5</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ; n = 0 ;

Z =



Etape 1 : On chauffe à reflux une solution méthanolique contenant 0,5 g de N-[6-méthylisoquinol-5-yl]thiourée (*Composé 35*) et 0,6 g de 2-bromo-1-(2,4-dichlorophényl)propan-1-one. On évapore le mélange à sec, reprend le résidu dans une solution saturée en bicarbonate de potassium puis extrait au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec pour obtenir 0,3 g de cristaux jaunes pâles fondant à 187-188°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 1,99 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,02 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 6,52 (dd, J = 8,4, J = 1,8, 1H, H<sub>b</sub>) ; 6,87 (d, J = 1,8, 1H, H<sub>a</sub>) ; 7,03 (d, J = 8,4, 1H, H<sub>c</sub>) ; 7,39 (d, J = 9,1, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7,71 (d, J = 5,8, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7,94 (d, J = 9,1, 1H, H<sub>8</sub>) ; 8,40 (d, J = 6,2, 1H, H<sub>3</sub>) ; 9,15 (s, 1H, H<sub>1</sub>).





Etape 2 : On ajoute à une solution de 0,3 g d'amine préparée précédemment selon l'Etape 1 dans 50 ml de diméthylformamide anhydre 0,05 g de NaH à 55 % et laisse le mélange réactionnel sous agitation et sous argon pendant 15 minutes, avant d'ajouter 0,3 ml de 1-bromopropane. On chauffe ensuite le mélange à 80°C pendant 2 heures, puis rajoute 1 équivalent de NaH et 1 équivalent de bromopropane et laisse le mélange réactionnel sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. On évapore à sec, reprend le résidu dans une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. On évapore à sec et purifie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange acétate d'éthyle/méthanol 9/1 (v/v) pour obtenir 0,3 g d'huile visqueuse.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,86 (t, J = 7,3, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 1,61 (sex, J = 7,3, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 1,99 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,80 (m, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ) ; 4,02 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,25 (dd, J = 8,4, J = 2,1, 1H,  $H_b$ ) ; 7,40 (d, J = 8,4, 1H,  $H_c$ ) ; 7,43 (d, J = 2,1, 1H,  $H_a$ ) ; 7,44 (d, J = 9,1, 1H,  $H_7$ ) ; 7,68 (d, J = 5,8, 1H,  $H_4$ ) ; 8,03 (d, J = 9,1, 1H,  $H_8$ ) ; 8,46 (d, J = 5,8, 1H,  $H_3$ ) ; 9,19 (s, 1H,  $H_1$ ).

#### Formation de l'oxalate

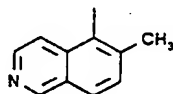
On ajoute 0,06 g d'acide oxalique dissous dans un minimum d'isopropanol à une solution étherée avec 0,3 g d'aminothiazole préparé précédemment selon l'Etape 2. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'isopropanol pour fournir des cristaux jaunes pâles fondant à 162-163°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) : 0,82 (t, J = 7,3, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 1,57 (sex, J = 7,3, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 1,96 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,75 (m, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ) ; 4,00 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 7,46 (m, 2H,  $H_b$  et  $H_c$ ) ; 7,57 (d, J = 6,2, 1H,  $H_4$ ) ; 7,66 (d, J = 1,1, 1H,  $H_a$ ) ; 7,78 (d, J = 8,7, 1H,  $H_7$ ) ; 8,30 (d, J = 9,1, 1H,  $H_8$ ) ; 8,45 (d, J = 5,5, 1H,  $H_3$ ) ; 9,31 (s, 1H,  $H_1$ ).

## EXEMPLE 5

Oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthyl-isoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole.

(I)  $R_1 = \text{Cl}$ ;  $R_2 = \text{OCH}_3$ ;  $R_3 = \text{H}$ ;  $R_4 = \text{CH}_3$ ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $n = 0$ ;

Z =



Etape 1 : On dissout 1,5 g de N-[6-méthylisoquinol-5-yl]thiourée (*Composé 36*) dans 40 ml de méthanol puis on ajoute 2,1 g de 2-bromo-1-(2-chloro-4-méthoxyphényl)propan-1-one et chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 12 heures. On évapore à sec, reprend dans une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée, puis successivement extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 75/25 (v/v) pour obtenir après concentration des fractions pures 1,3 g de poudre jaune de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthylisoquinol-5-yl)amino]thiazole.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1,95 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 2,52 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,57 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 5,96 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $H_4$ ) ; 6,23 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $H_2$ ) ; 6,86 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_5$ ) ; 7,45 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_7$ ) ; 7,79 (m, 2H,  $H_4$ ,  $H_8$ ) ; 8,44 (d,  $J = 5,8$ , 1H,  $H_3$ ) ; 9,16 (s, 1H,  $H_1$ ).

Etape 2 : On ajoute à une solution de 0,2 g de NaH à 55 % dans 20 ml de diméthylformamide anhydre 1,3 g d'amine précédente préparée selon l'Etape 1 et laisse le mélange réactionnel sous agitation et sous argon pendant 15 minutes, avant de rajouter 0,6 ml de 1-bromopropane. On agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 heure, on ajoute 100 ml d'une solution de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturée puis successivement on extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave cette phase avec une solution de NaCl saturée, évapore à sec et purifie sur colonne de gel de silice éluee avec un mélange acétate d'éthyle/hexane 25/75 (v/v) pour obtenir après concentration des fractions pures 0,8 g d'huile jaune.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,88 (t,  $J = 7,3$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 1,66-1,78 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 2,03 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 2,52 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,87-

3,90 (m, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-) ; 4,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 6,86 (dd, J = 8,4, J = 2,5, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,00 (d, J = 2,5, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,39 (d, J = 8,8, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,57 (d, J = 8,4, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7,70 (d, J = 5,8, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7,94 (d, J = 8,4, 1H, H<sub>8</sub>) ; 8,54 (d, J = 5,8, 1H, H<sub>3</sub>) ; 9,27 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

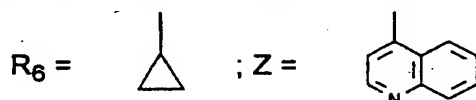
#### Formation de l'oxalate

On ajoute 0,16 g d'acide oxalique dissous dans un minimum d'isopropanol à une solution de 0,8 g d'aminothiazole préparé précédemment selon l'Etape 2 dans un minimum d'éther et d'éther de pétrole pour obtenir des cristaux jaunes du produit attendu. <sup>1</sup>H RMN (DMSO) : 0,82 (t, J = 7,3, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,64 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1,96 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 2,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,76-3,79 (m, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-) ; 3,79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 6,94 (dd, J = 2,5, J = 8,4, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,08 (d, J = 2,5, 1H, H<sub>3</sub>) ; 7,33 (d, J = 8,8, 1H, H<sub>6</sub>) ; 7,62 (d, J = 8,4, 1H, H<sub>7</sub>) ; 7,72 (d, J = 5,8, 1H, H<sub>4</sub>) ; 8,15 (d, J = 9,1, 1H, H<sub>8</sub>) ; 8,53 (d, J = 5,5, 1H, H<sub>3</sub>) ; 9,38 (s, 1H, H<sub>1</sub>).

#### EXEMPLE 6

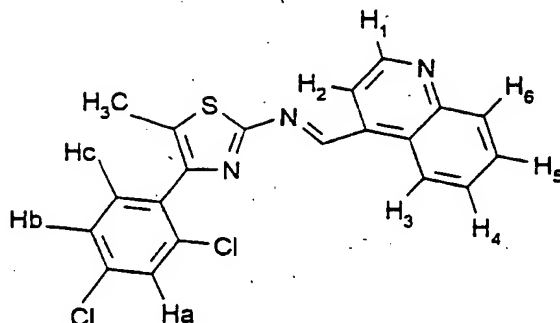
Oxalate de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(cyclopropyl)-1-(quinol-4-yl)-méthyl)-N-propylamino]thiazole.

(I) : R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Cl ; R<sub>3</sub> = H ; R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub> ; R<sub>5</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ; n = 1 ;



Etape 1 : Dans un ballon muni d'un Dean Stark, on dissout 3,0 g de 4-quinoléinecarboxaldéhyde et 5,0 g de 2-amino-4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthylthiazole dans 50 ml de benzène. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 24 heures. On évapore à sec, reprend dans une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. On évapore à sec, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée à l'acétate d'éthyle + 2 % de triéthylamine. La concentration des fractions pures fournit 8,2 g de cristaux jaune vif fondant à 140-141°C de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-(N-(quinol-4-yl-méthyl)imino)thiazole. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 2,27 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 7,23 (dd, J = 7,6, J = 1,8, 1H, H<sub>b</sub>) ; 7,29 (d, J = 7,6, 1H, H<sub>c</sub>) ; 7,43 (d, J = 1,8, 1H, H<sub>a</sub>) ; 7,53 (td, J = 8,4, J = 1,4, 1H, H<sub>5</sub>) ; 7,65 (td, J = 8,4, J = 1,4, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7,84 (d, J = 4,4, 1H, H<sub>2</sub>) ; 8,07 (d,

$J = 8,4$ , 1H,  $H_3$ ) ; 8,75 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_6$ ) ; 8,92 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $H_1$ ) ; 9,51 (s, 1H,  $-N=CH-$ ).



Etape 2 : Dans un tricol maintenu sous argon, on ajoute lentement 8,5 g d'imine préparée précédemment selon l'Etape 1 diluée dans du tétrahydrofurane anhydre à une solution contenant un organomagnésien obtenu à partir de 1,0 g de magnésium et de 4,8 g de bromure de cyclopropyle. On détruit l'excès de magnésien par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther diéthylique. On évapore à sec et purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée à l'acétate d'éthyle pour obtenir, après concentration des fractions pures, 5,1 g d'huile jaune très visqueuse de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(cyclopropyl)-1-(quinol-4-yl)-méthyl)amino]thiazole.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,40-0,65 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ; 1,15-1,35 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2$ ) ; 2,03 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 4,93 (dd,  $J = 8,1$ ,  $J = 3,9$ , 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-$ ) ; 6,31 (d,  $J = 4,0$ , 1H,  $-\text{NH}-\text{CH}-$ ) ; 7,23 (dd,  $J = 7,6$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $H_b$ ) ; 7,29 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_c$ ) ; 7,43 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $H_a$ ) ; 7,53 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $H_5$ ) ; 7,65 (td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $H_4$ ) ; 7,84 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $H_2$ ) ; 8,07 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_3$ ) ; 8,75 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_6$ ) ; 8,92 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $H_1$ ).

Etape 3 : On ajoute à une solution de 5,46 g d'amine préparée selon l'étape 2 dans 50 ml de diméthylformamide anhydre 0,6 g de NaH à 55 % et on laisse le mélange réactionnel sous agitation et sous argon pendant 15 minutes, avant d'ajouter 1,8 g de 1-bromopropane. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant 2 heures, ajoute un équivalent de NaH et 1 équivalent de bromopropane et laisse sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. On évapore à sec, reprend dans une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. On évapore à

sec et purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice élue à l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,79 g d'huile incolore du produit attendu.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,35-0,75 (m, 7H où on reconnaît à 0,71 (t,  $J = 7,6$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ) ; 1,15-1,35 (m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ) ; 1,68 (sex,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 2,10 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,14 (m,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$ ) ; 5,58 (d,  $J = 9,9$ , 1H,  $-\text{N}-\text{CH}-$ ) ; 7,20 (dd,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,8$ , 1H,  $H_b$ ) ; 7,29 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_c$ ) ; 7,35 (td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $H_5$ ) ; 7,40 (d,  $J = 1,8$ , 1H,  $H_a$ ) ; 7,55 (td,  $J = 8,4$ ,  $J = 1,4$ , 1H,  $H$ ) ; 7,65 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $H$ ) ; 8,01 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H$ ) ; 8,15 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_6$ ) ; 8,84 (d,  $J = 4,4$ , 1H,  $H_7$ ).

#### Formation de l'oxalate

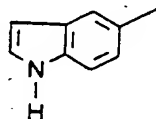
On ajoute 0,1 g d'acide oxalique dilué dans un minimum d'isopropanol à une solution d'éther diéthylique contenant 0,8 g d'aminothiazole préparé précédemment selon l'étape 3 puis on recristallise le précipité obtenu dans l'isopropanol pour obtenir des cristaux jaunes fondant à 164-165°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}$ ) : 0,35-0,75 (m, 7H où on reconnaît à 0,71 (t,  $J = 7,6$ , 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ) ; 1,15-1,35 (m, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ) ; 1,68 (sex,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) ; 2,10 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,14 (m,  $J = 7,6$ , 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$ ) ; 5,46 (d,  $J = 10,2$ , 1H,  $-\text{N}-\text{CH}-$ ) ; 7,30-7,50 (m, 3H,  $H_a$ ,  $H_b$  et  $H_c$ ) ; 7,65-7,80 (m, 2H,  $H_5$  et  $H_4$ ) ; 7,92 (d,  $J = 3,6$ , 1H,  $H_2$ ) ; 8,02 (d,  $J = 7,7$ , 1H,  $H_3$ ) ; 8,21 (d,  $J = 8,4$ , 1H,  $H_6$ ) ; 8,95 (d,  $J = 3,6$ , 1H,  $H_1$ ).

#### EXEMPLE 7

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(indol-5-yl)N-propylamino]thiazole.

(I)  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



Etape 1 : 10,9 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(tétrahydropyran-2-yl)indol-5-yl)-amino]thiazole sont dissous dans 110 ml de diméthylformamide. On additionne, à 0°C, 1,06 g d'hydrure de sodium à 60 %

dans l'huile puis 3,2 ml de bromure de propyle. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau et extrait avec 3 fois 250 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 3 fois 200 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 3/1 (v/v). On obtient 10,17 g de produit attendu (85%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,90 (m, 3H) ; 1,57-1,75 (m, 6H) ; 2,02 (s, 3H) ; 1,95-2,25 (m, 2H) ; 3,70-4,17 (m, 7H) ; 5,50 (dd,  $J = 2,6, 10,0$ , 1H) ; 6,54-7,61 (m, 8H).

#### Etape 2 :

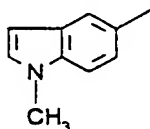
A 6,6 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(tétrahydropyran-2-yl)indol-5-yl)-N-propylamino]thiazole en solution dans 50 ml de méthanol ont ajouté 8 ml d'une solution à 35 % d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures puis il est dilué par de l'eau et neutralisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 30 %. Le mélange est extrait par du dichlorométhane. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un gradient par palier de 10 à 50 % d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane. On isole 3,5 g de produit protégé et 0,85 g du produit attendu sous forme de solide blanc ;  $F = 154^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) : 0,83 (m, 3H) ; 1,42-1,65 (m, 2H) ; 1,96 (s, 3H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,59-3,89 (m, 2H) ; 6,35 (d,  $J = 3 \pm 1\text{H}$ ) ; 6,94 (dd,  $J = 2,6, 8,6$ , 1H) ; 7,02-7,08 (m, 2H) ; 7,31 (d,  $J = 8,5$ , 1H) ; 7,38-7,42 (m, 1H) ; 7,43 (d,  $J = 8,6$ , 1H) ; 7,55 (d,  $J = 2,0$ , 1H).

#### EXEMPLE 8

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-méthylindol-5-yl)N-propylamino]thiazole.

(I) :  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



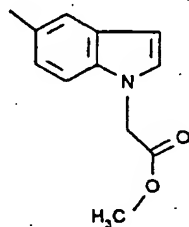
A 0,39 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(indol-5-yl)N-propylamino]thiazole précédemment obtenu (EXEMPLE 7) en solution dans 5 ml de diméthylformamide, sont ajoutés, à 4°C, 0,045 g d'hydrure de sodium 55 % dans l'huile puis 0,12 ml d'iodure de méthyle. Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée. Le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 (v/v). Le produit attendu est isolé sous forme de solide blanc ; F = 146°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,92 (m, 3H) ; 1,58-1,73 (m, 2H) ; 2,01 (s, 3H) ; 3,81-4,0 (m, 8H) ; 6,51 (d, J = 2,8, 1H) ; 6,85 (dd, J = 2,2, 8,4, 1H) ; 6,99 (d, J = 2,0, 1H) ; 7,09-7,20 (m, 2H) ; 7,35-7,40 (m, 2H) ; 7,62 (s, 1H).

#### EXEMPLE 9

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-méthoxycarbonylméthylindol-5-yl)N-propylamino]thiazole.

(I) :  $\text{R}_1 = \text{Cl}$  ;  $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$  ;  $\text{R}_3 = \text{H}$  ;  $\text{R}_4 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



A 0,8 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(indol-5-yl)N-propylamino]thiazole précédemment obtenu (EXEMPLE 7) en solution dans 20 ml de diméthylformamide sont ajoutés, à 0°C, 0,093 g d'hydrure de sodium 55 % dans l'huile puis 0,95 ml de bromoacétate de méthyle. Après douze heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée. Le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle

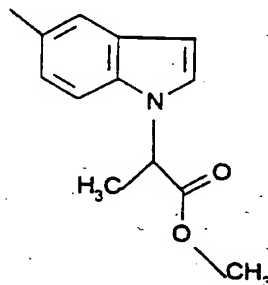
9/1 (v/v). Le produit attendu est isolé sous forme de solide blanc ( $R = 95\%$ ) ;  $F = 80^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H RMN}$  (DMSO) : 0,84 (t, 3H) ; 1,51-1,62 (m, 2H) ; 1,94 (s, 3H) ; 3,68 (s, 3H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,75-3,82 (m, 2H) ; 5,17 (s, 2H) ; 6,50 (d, 1H) ; 6,91-7,58 (m, 7H).

### EXEMPLE 10

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(1-(méthoxy-carbonyl)éthyl)indol-5-yl)N-propylamino]thiazole.

(I) :  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



Etape 1 : A 1,2 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(indol-5-yl)-N-propylamino]thiazole précédemment obtenu (EXEMPLE 7) en solution dans 20 ml de méthanol, sont ajoutés à  $0^\circ\text{C}$  sous argon 0,14 g d'hydru de sodium à 55 % dans l'huile puis 1,6 ml de 2-bromopropionate de méthyle. Après 24 heures d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et extrait par de l'acétate d'éthyle. Après séchage et évaporation à sec sous vide, le résidu est repris dans 20 ml de méthanol. Après addition de 1,1 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N, on agite 24 heures puis on évapore l'éthanol, reprend dans  $\text{H}_2\text{O}$ , amène à  $\text{pH} = 6$  par addition d'une solution  $\text{HCl}$  2N et on extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée plusieurs fois, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2 (v/v). On obtient 0,80 g de l'acide correspondant.

Etape 2 : A 0,8 g de produit précédemment obtenu en solution dans 15 ml de diméthylformamide, sont ajoutés 0,294 g de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  puis 0,31 ml d'iodure



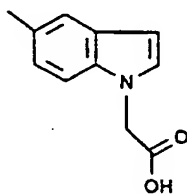
de méthyle. Après 3 heures d'agitation le mélange réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle, lavé plusieurs fois avec de l'eau saturée en chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium puis évaporé à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 5/1 (v/v). Le produit attendu est isolé sous forme d'une huile incolore (0,66g). Le chlorhydrate monohydrate est obtenu par addition d'une solution d'HCl 0,1N dans l'isopropanol sous forme d'un solide blanc ; F=80°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,92 (t, 3H) ; 1,62-1,74 (m, 2H) ; 1,83 (d, 3H) ; 2,02 (s, 3H) ; 3,74 (s, 3H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,88-3,98 (m, 2H) ; 5,13-5,20 (m, 1H) ; 6,59 (d, 1H) ; 6,82-7,62 (m, 7H).

### EXEMPLE 11

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-carboxyméthylindol-5-yl)N-propylamino]thiazole.

(I) :  $\text{R}_1 = \text{Cl}$  ;  $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$  ;  $\text{R}_3 = \text{H}$  ;  $\text{R}_4 = \text{CH}_3$  ;  $\text{R}_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



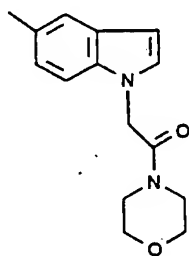
A 0,52 g du produit précédemment obtenu (EXEMPLE 9) en solution dans 10 ml d'éthanol, on ajoute 1,2 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, on évapore l'éthanol, reprend dans l'eau, amène à pH = 6 par addition d'une solution d'HCl 2N puis on extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu solide est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  92/8 (v/v). Le produit attendu est isolé sous forme de solide blanc (hémihydrate) ; F=120°C.  $^1\text{H}$  RMN (DMSO) : 0,88 (t, 3H) ; 1,51-1,62 (m, 2H) ; 1,93 (s, 3H) ; 3,78 (s, 3H) ; 3,74-3,82 (m, 2H) ; 4,48 (s, 2H) ; 6,38 (d, 1H) ; 6,91-7,51 (m, 7H).

**EXEMPLE 12**

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-morpholino-carbonylméthylindol-5-yl)N-propylamino]thiazole.

(I) :  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



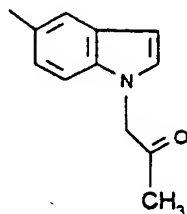
A 1,1 g du produit précédemment obtenu (EXEMPLE 11) en solution dans 20 ml de diméthylformamide sont ajoutés à  $-10^{\circ}\text{C}$  et sous argon 0,36 ml de triéthylamine puis 0,34 ml d'isobutylchloroformiate. Après dix minutes d'agitation, à  $-10^{\circ}\text{C}$  on ajoute 0,74 ml de morpholine fraîchement distillée. Après 2 heures à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante, puis on dilue la phase organique avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée plusieurs fois avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2 (v/v). Le chlorhydrate obtenu sous forme hydratée (dihydrate) est préparé en utilisant une solution de HCl 0,1N dans l'isopropanol ;  $F=134^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,93 (t, 3H) ; 1,59-1,77 (m, 2H) ; 1,99 (s, 3H) ; 2,85-2,93 (m, 4H) ; 3,43-3,47 (m, 4H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,88-4,15 (m, 2H) ; 4,93 (s, 2H) ; 6,59 (d, 1H) ; 6,81-7,60 (m, 7H).

**EXEMPLE 13**

Chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(méthylcarbonylméthyl)indol-5-yl)N-propylamino]thiazole.

(I) :  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;

Z =



Etape 1 : A 1,1 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(indol-5-yl)N-propylamino]thiazole précédemment obtenu (EXEMPLE 7) en solution dans 10 ml de diméthylformamide sont ajoutés à 0°C sous argon 0,35 g d'hydruide de sodium à 55 % dans l'huile puis 1 ml de bromoacétonitrile. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée. Le mélange est extrait par de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 (v/v).

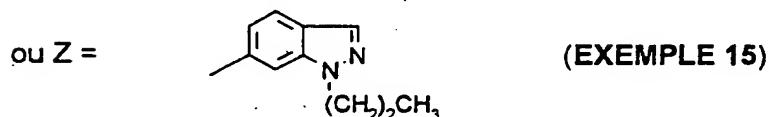
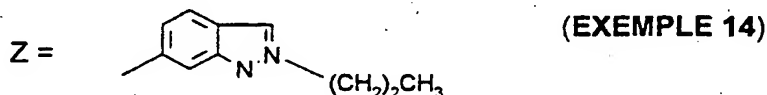
Etape 2 : A 0,66 g du produit obtenu à l'étape précédente en solution dans 10 ml d'éther diéthylique anhydre est ajouté à 0°C 1,3 ml d'une solution 1,4 M de bromure de méthylmagnésien. Après 5 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. Le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2 (v/v). Le produit attendu est isolé sous forme d'huile. Le chlorhydrate est obtenu par addition d'une solution d'HCl 0,1 M dans l'isopropanol sous forme d'un solide blanc monohydrate ; F=189°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 0,90 (t, 3H) ; 1,41 (s, 3H) ; 1,57-1,68 (m, 2H) ; 2,01 (s, 3H) ; 2,10 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,85-3,92 (m, 2H) ; 6,60-7,63 (m, 8H).

#### EXEMPLES 14 et 15

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-[1-propylindazol-6-yl]-N-propylamino]thiazole (EXEMPLE 14).

4-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-[(2-propyl)indazol-6-yl]-N-propylamino]thiazole (**EXEMPLE 15**).

(I)  $R_1 = \text{Cl}$  ;  $R_2 = \text{OCH}_3$  ;  $R_3 = \text{H}$  ;  $R_4 = \text{CH}_3$  ;  $R_5 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ;  $n = 0$  ;



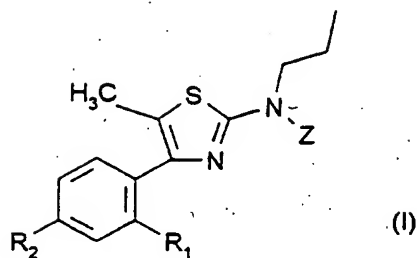
A 0,94 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-indazol-6-ylamino]thiazole en solution dans 20 ml de diméthylformamide sont additionnés, à 0°C, 0,24 g d'hydru de sodium à 55% en suspension dans l'huile puis, après 10 minutes d'agitation, 0,55 ml de bromure de propyle. Après 1 heure 30 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 100 ml d'eau glacée et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 4 fois 100 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 4/1 (v/v). On obtient 0,34 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-1-propylindazol-6-yl-N-propylamino]thiazole sous forme d'huile et 0,28 g de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-propyl)indazol-6-yl-N-propylamino]thiazole sous forme d'huile.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) **EXEMPLE 14** : 0,88-1,08 (m, 6H) ; 1,62-1,81 (m, 2H) ; 1,95-2,14 (m, 5H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,90-3,98 (m, 2H) ; 4,36 (t, J = 7,0, 2H) ; 6,84 (dd, J = 2,6, 8,4, 1H) ; 6,97 (d, J = 2,4, 1H) ; 7,10 (dd, J = 1,7, 8,9, 1H) ; 7,33 (d, J = 8,6, 1H) ; 7,69-7,88 (m, 2H) ; 7,90 (s, 1H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) **EXEMPLE 15** : 0,89-0,98 (m, 6H) ; 1,63-1,82 (m, 2H) ; 1,83-2,05 (m, J = 7,0, 2H) ; 2,08 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,93-4,00 (m, 2H) ; 4,32 (t, J = 7,0, 2H) ; 6,85 (dd, J = 2,6, 8,4, 1H) ; 6,98 (d, J = 2,6, 1H) ; 7,14 (dd, J = 1,8, 8,6, 1H) ; 7,34 (d, J = 8,6, 1H) ; 7,48 (m, 1H) ; 7,75 (d, J = 8,6, 1H) ; 7,98 (s, 1H).

51.

TABLEAU I



| Numéro<br>Exemple | -R <sub>1</sub>  | -R <sub>2</sub>  | Z | Voie | F ; °C, sel                                       |
|-------------------|------------------|------------------|---|------|---|
| 16                | OCH <sub>3</sub> | Cl               |   | A    | 142, HCl  |
| 17                | OCH <sub>3</sub> | Br               |   | A    | 148, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 18                | Br               | OCH <sub>3</sub> |   | A    | 159, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 19                | OCH <sub>3</sub> | Cl               |   | A    | 159, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 20                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |   | A    | 172, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 21                | Cl               | CH <sub>3</sub>  |   | A    | 167, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 22                | CH <sub>3</sub>  | Cl               |   | A    | 182, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 23                | Cl               | Cl               |   | A    | 119, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 24                | OCH <sub>3</sub> | Cl               |   | A    | -, base   |

TABLEAU I (suite 1)

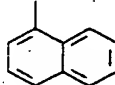
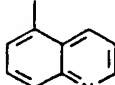
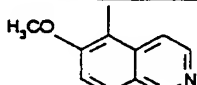
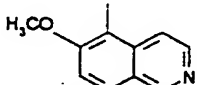
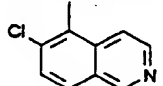
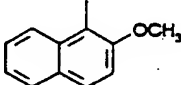
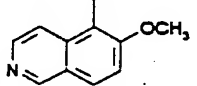
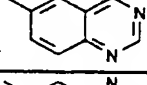
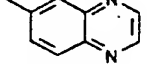
| Numéro<br>Exemple | -R <sub>1</sub>  | -R <sub>2</sub>  | Z  | Voie | F ; °C, sel                                       |
|-------------------|------------------|------------------|--|------|---|
| 25                | Cl               | Cl               |    | A    | huile, base                                       |
| 26                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |    | A    | 211, HCl  |
| 27                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |    | B    | 101, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 28                | OCH <sub>3</sub> | Cl               |    | B    | 160, base   |
| 29                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |   | B    | 120, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 30                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 72, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>  |
| 31                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 67, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>  |
| 32                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 158, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 33                | Cl               | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 88, HCl   |

TABLEAU I (suite 2)

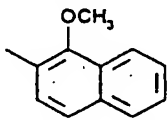
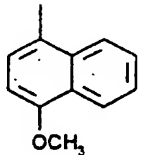
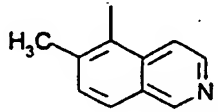
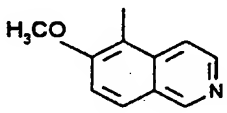
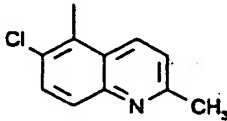
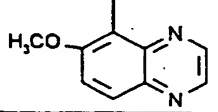
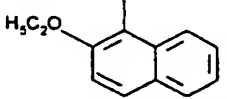
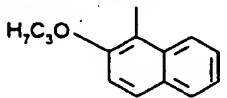
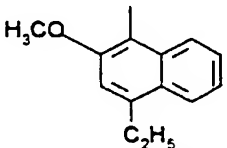
| Numéro<br>Exemple | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Z  | Voie | F ; °C, sel                                       |
|-------------------|-----------------|------------------|--|------|---|
| 34                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B    | huile   |
| 35                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B    | 103, HCl  |
| 36                | Cl              | CF <sub>3</sub>  |    | B    | 115, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 37                | Cl              | CF <sub>3</sub>  |    | B    | H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>      |
| 38                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 168, H <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub> |
| 39                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 68, HCl   |
| 40                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 86, HCl   |
| 41                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 105, HCl  |
| 42                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 198, HCl  |

TABLEAU I (suite 3)

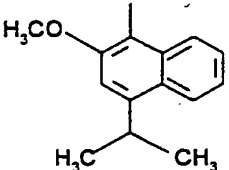
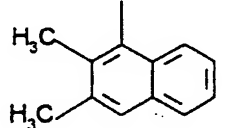
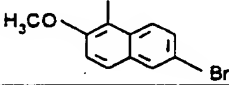
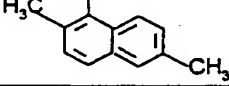
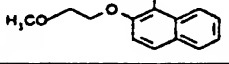
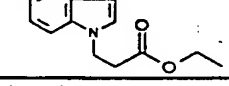
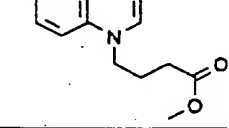
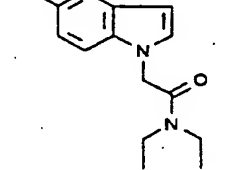
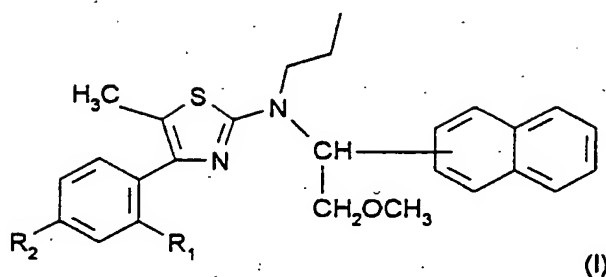
| Numéro<br>Exemple | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Z  | Voie | F ; °C, sel |
|-------------------|-----------------|------------------|--|------|-------------|
| 43                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B    |             |
| 44                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B    | 117, HCl    |
| 45                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |    | B    | 90, HCl     |
| 46                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |   | B    | 98, HCl     |
| 47                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 70, HCl     |
| 48                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 64, HCl     |
| 49                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 80, HCl     |
| 50                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |  | B    | 70, base    |



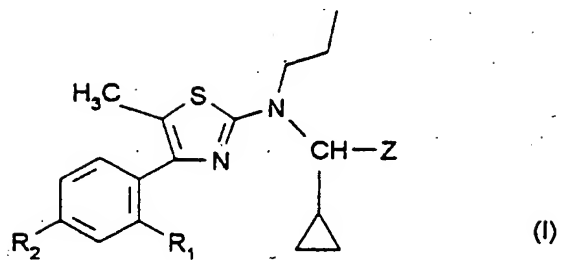
TABLEAU II



(I)

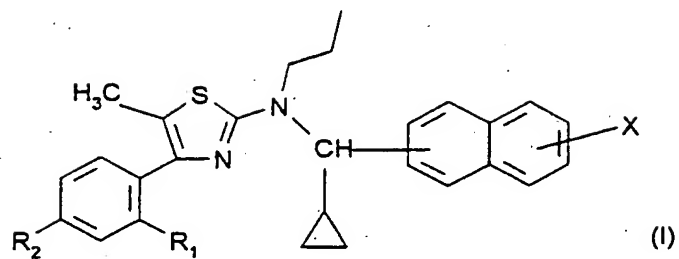
| Numéro exemple | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Position<br>naphtyle | Voie | F ; °C, sel |
|----------------|-----------------|------------------|----------------------|------|-------------|
| 51             | Cl              | Cl               | 1                    | A    | 50, HCl     |
| 52             | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 1                    | A    | 50, HCl     |
| 53             | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 2                    | A    | 50, HCl     |

TABLEAU III



| Numéro<br>exemple | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Z | Voie | F ; °C       |
|-------------------|-----------------|------------------|---|------|--------------|
| 54                | Cl              | Cl               |   | C    | 164, oxalate |
| 55                | Cl              | OCH <sub>3</sub> |   | C    | 192          |

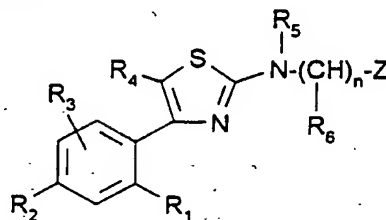
TABLEAU IV



| Numéro<br>exemple | -R <sub>1</sub> | -R <sub>2</sub>  | Position<br>naphtyle | X                  | Voie | F ; °C, sel |
|-------------------|-----------------|------------------|----------------------|--------------------|------|-------------|
| 56                | Cl              | Cl               | 2                    | H                  | C    | 179, HCl    |
| 57                | Cl              | Cl               | 1                    | H                  | C    | 115, base   |
| 58                | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 1                    | H                  | C    | 178, base   |
| 59                | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 1                    | 2-OCH <sub>3</sub> | C    | 50, base    |
| 60                | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 1                    | 4-OCH <sub>3</sub> | C    | 157, base   |
| 61                | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 2                    | H                  | C    | 50, HCl     |
| 62                | Cl              | OCH <sub>3</sub> | 2                    | 3-OCH <sub>3</sub> | C    | 146, base   |

## REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



(I)

dans laquelle

- $R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un radical hydroxyalkyle en  $C_1-C_5$  ; un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un aralkyle en  $C_7-C_{10}$  ; un alcoxy en  $C_1-C_5$  ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un nitrile ; un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_5$  ou un radical aralkyle en  $C_7-C_{10}$  ; un groupe S-CO-R dans lequel R représente un radical alkyle en  $C_1-C_5$  ou aralkyle dans lequel la partie aryle est en  $C_6-C_8$  et la partie alkyle est en  $C_1-C_4$  ; un groupe -COOR' dans lequel R' représente l'hydrogène ou un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un groupe -CONR'R'' avec R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R' ; un groupe -NR'R'' avec R' et R'' tels que définis précédemment pour R' ; un groupe -CONRaRb ou -NRaRb dans lesquels Ra et Rb constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; ou un groupe -NHCO-NR'R'' avec R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R' ;
- $R_3$  représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour  $R_1$  et  $R_2$  ;
- $R_4$  représente un atome d'hydrogène ; un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un halogène ; un groupe hydroxyméthyle ; ou un groupe formyle ;
- $R_5$  représente un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un groupe cycloalkyle en  $C_3-C_7$  ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en  $C_3-C_7$  et la partie alkyle en  $C_1-C_5$  ; ou un alcényle de 5 à 6 atomes de carbone ;
- n représente zéro ou un ;
- $R_6$  représente un alkyle en  $C_1-C_5$  ; un alcoxyalkyle dans lequel les parties alkyles sont en  $C_1-C_5$  ; un cycloalkyle en  $C_3-C_7$  ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en  $C_3-C_7$  et la partie alkyle en  $C_1-C_5$  ; un radical cycloalkyloxyalkyle dans lequel le cycloalkyle est en  $C_3-C_7$  et la

partie alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; un radical hydroxyalkyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ; ou un radical alcoxyalkyloxyalkyle dans lequel les alkyles sont en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> ;

- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique bi- ou tricyclique éventuellement substitué ; ses stéréoisomères et/ou ses sels d'addition.

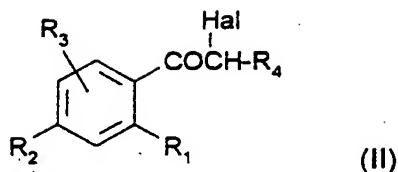
2. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle Z représente un groupe naphtyle ou un groupe hétéroaromatique choisi parmi quinolyle, isoquinolyle, quinazolyle, quinoxalyle, indolyle, indazolyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n et R<sub>6</sub> étant tels que définis pour (I), un de ses stéréoisomères et/ou un de ses sels.
3. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle, n est 0 et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Z sont tels que définis pour (I), un de ses stéréoisomères et/ou un de ses sels.
4. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle, n est 1, R<sub>6</sub> représente un cyclopropyle et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Z sont tels que définis pour (I), un de ses stéréoisomères et/ou un de ses sels.
5. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle, n est 1, R<sub>6</sub> représente un groupe -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et Z sont tels que définis pour (I), un de ses stéréoisomères et/ou un de ses sels.
6. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> représente un méthyle, R<sub>5</sub> représente un propyle, R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représente un halogène, un alkyle ou un alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> ; n, R<sub>6</sub> et Z étant tels que définis pour (I), un de ses stéréoisomères et/ou un de ses sels.

## 7. Composés de formule

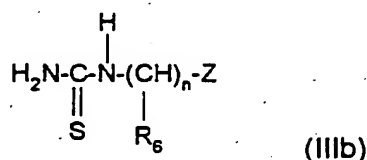
- 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(méthoxyméthyl)-1-(napht-2-yl)méthyl)-N-propylamino]thiazole,
- oxalate de 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole,
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthylisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole,
- 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-méthoxycarbonylméthylindol-5-yl)-N-propylamino]thiazole,
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole,
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-chloroisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole,
- oxalate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole,
- 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-méthoxynapht-2-yl)-N-propylamino]thiazole,
- oxalate de 4-(2-chloro-4-trifluorométhylphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-méthoxyisoquinol-5-yl)-N-propylamino]thiazole,
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-éthoxynapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole,
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,3-diméthylnapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole,
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(6-bromo-2-méthoxynapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole,
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-diméthylnapht-1-yl)-N-propylamino]thiazole,
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(méthoxyméthyl)-1-(napht-2-yl)méthyl)-N-propylamino]thiazole,
- chlorhydrate de 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(1-(cyclopropyl)-1-(napht-2-yl)méthyl)-N-propylamino]thiazole, un de leurs stéréoisomères et/ou éventuellement un de leurs sels.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé alpha-halogéné, de préférence alpha-bromé ou alpha-chloré de formule (II)

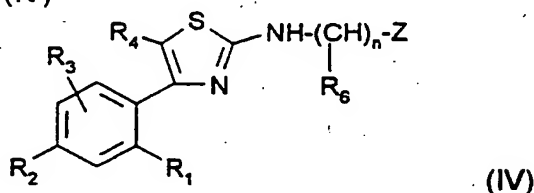
61



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Hal et  $R_4$  sont tels que définis pour (I)  
soit avec une thiourée (VOIE B) de formule :



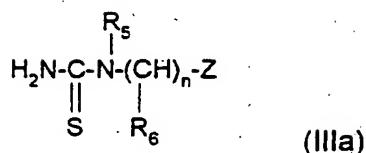
dans laquelle  $R_6$  et Z sont tels que définis pour (I) pour obtenir un composé de formule (IV)



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $n$ ,  $R_6$  et Z sont tels que définis pour (I) pour le soumettre ensuite à une réaction d'alkylation pour fournir le composé (I), et obtenir en particulier dans le cas où Z représente un hétérocycle azoté tel que indole ou indazole - soit des composés monoalkylés en substituant préalablement l'azote réactif du cycle par un groupement protecteur de préférence de type tétrahydropyranyle, - soit des composés dialkylés en procédant, après une déprotection du cycle du composé monoalkylé obtenu, à une alkylation de l'azote réactif libéré, ces composés dialkylés pouvant suivant la nature du deuxième groupement alkyle, conduire à des produits dialkylés possédant des groupement alkyles différents ou identiques, dans ce dernier cas, ces composés pouvant être obtenus également directement par dialkylation à partir du composé (IV) dans lequel l'azote réactif de l'hétérocycle n'est pas protégé

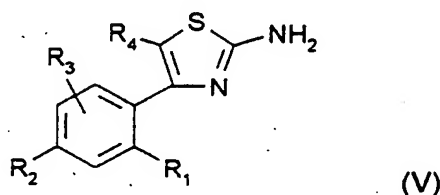
soit avec une thiourée (VOIE A) de formule

62



dans laquelle  $R_5$ ,  $n$ ,  $R_6$  et  $Z$  sont tels que définis pour (I) pour conduire directement au composé (I)

soit avec la thiourée (VOIE C) pour conduire à l'aminothiazole de formule



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis pour (I) que l'on fait éventuellement réagir ensuite avec un aldéhyde de formule  $HCO-Z$  pour obtenir une imine, laquelle par action avec un organomagnésien ou un organolithien de formule  $R_6Li$  ou  $R_6MgX$  (où  $X$  est un halogénure) conduit à un composé de formule (IV) que l'on soumet à une alkylation, par exemple par action d'un composé de formule  $R_5X$  (où  $X$  est un groupe partant tel qu'un halogénure), pour obtenir le composé (I) et le cas échéant, les composés de formule (I) ainsi obtenus sont ensuite éventuellement séparés en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés pour former les sels correspondants.

9. Utilisation des composés de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la préparation d'un médicament utilisable dans le traitement des maladies nécessitant une modulation de l'action du facteur de libération de l'hormone corticotrope.
10. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, sous forme de base ou sous forme de sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, en association ou en mélange avec un excipient inerte, non toxique pharmaceutiquement acceptable.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No  
PCT/FR 96/00941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D277/42 C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                        | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | WO,A,91 09857 (SANOFI SA) 11 July 1991<br>cited in the application<br>see claims                          | 1-10                  |
| A          | ---<br>EP,A,0 576 350 (ELF SANOFI ) 29 December<br>1993<br>cited in the application<br>see claims         | 1-10                  |
| A          | ---<br>EP,A,0 283 390 (SANOFI SA) 21 September<br>1988<br>cited in the application<br>see claims<br>----- | 1-10                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 October 1996

Date of mailing of the international search report

25.10.96

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00941

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |          |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| WO-A-9109857                              | 11-07-91            | FR-A-                      | 2656610             | 05-07-91 |
|   |                     | AT-T-                      | 119160              | 15-03-95 |
|   |                     | AU-B-                      | 627103              | 13-08-92 |
|   |                     | AU-A-                      | 7055591             | 24-07-91 |
|   |                     | CA-A-                      | 2046883             | 30-06-91 |
|   |                     | CN-A,B                     | 1053064             | 17-07-91 |
|   |                     | CZ-A-                      | 9006277             | 17-01-96 |
|   |                     | DE-D-                      | 69017443            | 06-04-95 |
|   |                     | DE-T-                      | 69017443            | 12-10-95 |
|   |                     | EP-A-                      | 0462264             | 27-12-91 |
|   |                     | ES-T-                      | 2069276             | 01-05-95 |
|   |                     | FI-B-                      | 95380               | 13-10-95 |
|   |                     | IL-A-                      | 96811               | 15-03-95 |
|   |                     | JP-T-                      | 4504863             | 27-08-92 |
|   |                     | NO-B-                      | 179975              | 14-10-96 |
|   |                     | PL-B-                      | 167101              | 31-07-95 |
|   |                     | RU-C-                      | 2049784             | 10-12-95 |
|   |                     | US-A-                      | 5470855             | 28-11-95 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-0576350                              | 29-12-93            | FR-A-                      | 2692893             | 31-12-93 |
|   |                     | AU-A-                      | 4139993             | 06-01-94 |
|   |                     | BR-A-                      | 9302643             | 11-01-94 |
|   |                     | CA-A-                      | 2099062             | 25-12-93 |
|   |                     | CN-A-                      | 1085898             | 27-04-94 |
|   |                     | CZ-A-                      | 9301252             | 19-01-94 |
|   |                     | HU-A-                      | 66384               | 28-11-94 |
|   |                     | JP-A-                      | 6056809             | 01-03-94 |
|   |                     | NO-A-                      | 932319              | 27-12-93 |
|   |                     | NZ-A-                      | 247949              | 26-10-94 |
|   |                     | PL-A-                      | 299445              | 24-01-94 |
|   |                     | SI-A-                      | 9300337             | 31-03-94 |
|   |                     | US-A-                      | 5464847             | 07-11-95 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-0283390                              | 21-09-88            | FR-A-                      | 2612187             | 16-09-88 |
|   |                     | AU-B-                      | 612350              | 11-07-91 |
|   |                     | AU-A-                      | 1266288             | 15-09-88 |
|   |                     | DE-A-                      | 3878708             | 08-04-93 |
|   |                     | DK-B-                      | 170162              | 06-06-95 |
|   |                     | ES-T-                      | 2053778             | 01-08-94 |
|   |                     | IE-B-                      | 60173               | 15-06-94 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00941

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP-A-0283390                              |                     | JP-A- 63243080             | 07-10-88            |
|   |                     | OA-A- 8871                 | 31-10-89            |
|   |                     | SU-A- 1604157              | 30-10-90            |
|   |                     | US-A- 5378706              | 03-01-95            |
|   |                     | US-A- 5232921              | 03-08-93            |
|   |                     | ZA-A- 8801764              | 31-08-88            |
| <hr/>                                     |                     |                            |                     |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No  
PCT/FR 96/00941

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D277/42 C07D417/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | WO,A,91 09857 (SANOFI SA) 11 Juillet 1991<br>cité dans la demande<br>voir revendications       | 1-10                          |
| A         | EP,A,0 576 350 (ELF SANOFI ) 29 Décembre 1993<br>cité dans la demande<br>voir revendications   | 1-10                          |
| A         | EP,A,0 283 390 (SANOFI SA) 21 Septembre 1988<br>cité dans la demande<br>voir revendications    | 1-10                          |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Octobre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25.10.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Henry, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Ande Internationale No

PCT/FR 96/00941

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO-A-9109857                                    | 11-07-91               | FR-A- 2656610                           | 05-07-91               |
|   |                        | AT-T- 119160                            | 15-03-95               |
|   |                        | AU-B- 627103                            | 13-08-92               |
|   |                        | AU-A- 7055591                           | 24-07-91               |
|   |                        | CA-A- 2046883                           | 30-06-91               |
|   |                        | CN-A, B 1053064                         | 17-07-91               |
|   |                        | CZ-A- 9006277                           | 17-01-96               |
|   |                        | DE-D- 69017443                          | 06-04-95               |
|   |                        | DE-T- 69017443                          | 12-10-95               |
|   |                        | EP-A- 0462264                           | 27-12-91               |
|   |                        | ES-T- 2069276                           | 01-05-95               |
|   |                        | FI-B- 95380                             | 13-10-95               |
|   |                        | IL-A- 96811                             | 15-03-95               |
|   |                        | JP-T- 4504863                           | 27-08-92               |
|   |                        | NO-B- 179975                            | 14-10-96               |
|   |                        | PL-B- 167101                            | 31-07-95               |
|   |                        | RU-C- 2049784                           | 10-12-95               |
|   |                        | US-A- 5470855                           | 28-11-95               |
| EP-A-0576350                                    | 29-12-93               | FR-A- 2692893                           | 31-12-93               |
|   |                        | AU-A- 4139993                           | 06-01-94               |
|   |                        | BR-A- 9302643                           | 11-01-94               |
|   |                        | CA-A- 2099062                           | 25-12-93               |
|   |                        | CN-A- 1085898                           | 27-04-94               |
|   |                        | CZ-A- 9301252                           | 19-01-94               |
|   |                        | HU-A- 66384                             | 28-11-94               |
|   |                        | JP-A- 6056809                           | 01-03-94               |
|   |                        | NO-A- 932319                            | 27-12-93               |
|   |                        | NZ-A- 247949                            | 26-10-94               |
|   |                        | PL-A- 299445                            | 24-01-94               |
|   |                        | SI-A- 9300337                           | 31-03-94               |
|   |                        | US-A- 5464847                           | 07-11-95               |
| EP-A-0283390                                    | 21-09-88               | FR-A- 2612187                           | 16-09-88               |
|   |                        | AU-B- 612350                            | 11-07-91               |
|   |                        | AU-A- 1266288                           | 15-09-88               |
|   |                        | DE-A- 3878708                           | 08-04-93               |
|   |                        | DK-B- 170162                            | 06-06-95               |
|   |                        | ES-T- 2053778                           | 01-08-94               |
|   |                        | IE-B- 60173                             | 15-06-94               |

## Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR 96/00941

\_\_\_\_\_